

University of Groningen

Het plaveiselcelcarcinoom van de tong. Een retrospectief onderzoek naar factoren die de prognose bepalen.

Steensma, Douwe Jetze

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1971

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Steensma, D. J. (1971). *Het plaveiselcelcarcinoom van de tong. Een retrospectief onderzoek naar factoren die de prognose bepalen.* [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

D. J. Steensma

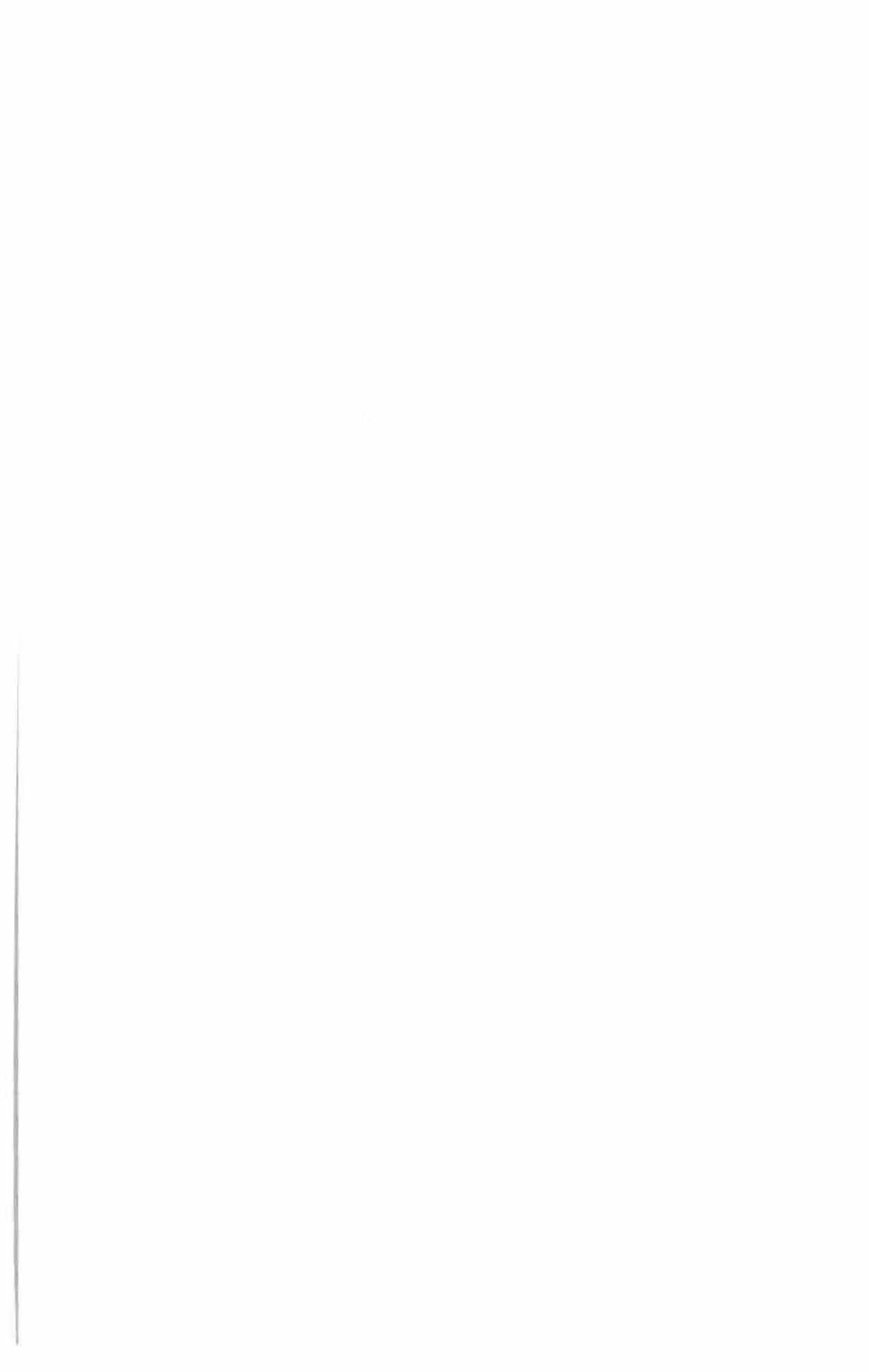
Het plaveiselcelcarcinoom van de tong



Het plaveiselcelcarcinoom van de tong

Stellingen

1. Kennis omtrent de samenhang van klinische kenmerken met elkaar en met de prognose is voorwaarde tot een goede behandeling.
2. Lymfogene uitzaaiing, groeiwijze en grootte van de tumor zijn de kenmerken, die bij patiënten met tongcarcinoom, oncologisch beschouwd, de omvang van de behandeling moeten bepalen.
3. Bij patiënten met tongcarcinoom wordt de indicatie tot behandeling van de „klinisch negatieve hals” vooral bepaald door de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing.
4. In verband met de correlatie tussen tumorgrootte en prognose moet bij het tongcarcinoom een oppervlaktemaat worden gehanteerd.
5. Het locale recidief van een tongcarcinoom, dat na vijf of meer jaren manifest wordt, is een dubbelcarcinoom.
6. De naam „erythropoietische protoporphyrie” zegt onvoldoende over de localisatie van deze stoornis in de porfyryne-stofwisseling.
7. Diagnostische laparotomie met splenectomie bij patiënten met de ziekte van Hodgkin heeft tevens belangrijke therapeutische waarde.
8. De verandering in de stemhoogte, die bij patiënten met subcutaan emfyseem nogal eens voorkomt, wordt onvoldoende gewaardeerd als prognostisch criterium.
9. In het medisch curriculum dient aandacht te worden geschonken aan de wijze, waarop ongeneeslijk zieken kunnen worden ingelicht en begeleid.
10. Een regionale ontwikkeling van de gezondheidszorg is mogelijk,



indien de artsen een samenwerkingsverband vinden dat uitgaat boven de thans gebruikelijke associatieve praktijkvoering.

11. Hvis vandet havde været fluorideret i Harald Blaatands opvækst, var Skandinaviens historie sikkert forløbet anderledes.

De Skandinavische geschiedenis zou anders verlopen zijn, wanneer de fluoridering van het drinkwater was doorgevoerd tijdens de jeugd van Harald Blauwtand.

Stellingen behorende bij:

D. J. Steensma, Het plaveiselcelcarcinoom van de tong
Groningen, 26 mei 1971.

Het plaveiselcelcarcinoom van de tong

Een retrospectief onderzoek naar factoren
die de prognose bepalen

Proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op gezag van de Rector Magnificus Dr. W. F. Dankbaar
in het openbaar te verdedigen op
woensdag 26 mei 1971 des namiddags te 4 uur door

Douwe Jetze Steensma

geboren te Bolsward

Te Assen bij

Van Gorcum & Comp. N.V. - Dr. H. J. Prakke & H. M. G. Prakke

PROMOTORES:

PROF. DR. J. OLDHOFF

PROF. DR. H. C. STAM

Aan Aase en Jetze

Dit proefschrift werd bewerkt in het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam en in het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut.

De statistische bewerking der gegevens werd verzorgd door J. G. A. H. Kaalen, mathematicus, verbonden aan het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut.

De grafieken en figuren werden getekend door P. J. van Assendelft.

Inhoud

Hoofdstuk I	Inleiding	1
1	Historisch overzicht	1
2	Vraagstellingen	3
3	Methode van onderzoek	4
Hoofdstuk II	Algemene gegevens	8
1	Morbiditeit	8
2	Primaire en secundaire gevallen	9
3	Leeftijd	10
4	Geslacht	11
5	Verloren tijd	12
6	Diagnose	13
7	Symptomen	14
8	Etiologische factoren en precarcinomateuze afwijkingen	15
9	Dubbeltumoren	17
Hoofdstuk III	Specifieke gegevens	21
1	Histologische diagnose	21
2	Stadiumindelingen	21
3	Gegevens over de tumor	23
3.1	Localisatie	23
3.2	Uitbreiding in de omgeving	24
3.3	Grootte	24
3.4	Groeiwijze	25
4	Gegevens over de lymfogene uitzaaiing	26
4.1	Het voorkomen bij het begin van de behandeling	26
4.2	Het voorkomen en het tijdstip van optreden tijdens de follow-up	27
4.3	Localisatie, aantal, grootte en fixatie der lymfomen	29
5	Gegevens over de hematogene uitzaaiing	31
5.1	Het voorkomen bij het begin van de behandeling	31
5.2	Het voorkomen en het tijdstip van optreden tijdens de follow-up	31
5.3	Aantal en localisatie der uitzaaiingen	33
6	TNM-stadiumindeling volgens de U.I.C.C. methode	33
Hoofdstuk IV	De behandeling en de directe resultaten	35
1	Inleiding	35

2	Behandeling van de tumor	37
2.1	Het doel van de behandeling	37
2.2	De wijze van behandeling	37
2.3	Complicaties na curatief bedoelde behandelingen	39
2.4	De frekwentie van lokaal recidief	41
2.5	Het vrije interval tussen behandeling en lokaal recidief	41
3	Behandeling van het lokaal recidief	43
3.1	Het doel van de behandeling	43
3.2	De wijze van behandeling	43
3.3	Resultaten	43
4	Behandeling van de lymfogene uitzaaiingen	44
4.1	Het doel van de behandeling	44
4.2	De wijze van behandeling	46
4.3	Histologisch onderzoek der lymfomen	47
4.4	Complicaties na curatief bedoelde behandelingen	48
4.5	De frekwentie van regionair recidief	50
4.6	Het vrije interval tussen behandeling en regionair recidief	50
5	Behandeling van het regionair recidief	51
5.1	Het doel van de behandeling	51
5.2	De wijze van behandeling	51
5.3	Resultaten	51
6	Behandeling van de hematogene uitzaaiingen	51

Hoofdstuk V Eindresultaten 52

1	Inleiding	52
2	Eindresultaten volgens de U.I.C.C. methode	53
2.1	Overzicht patiënten	53
2.2	Aantal overlevenden per jaar en na vijf jaar	54
2.3	Histologisch bevestigde diagnose en overleving	54
2.4	Overleving met of zonder tumorgroei	55
2.5	Analyse van doodsoorzaken	55
3	Eindresultaten volgens de „ad hoc” of „determinate” methode.	56

Hoofdstuk VI Onderzoek naar factoren die de vijf-jaars overleving be- invloeden 58

1	Inleiding	58
2	Algemene gegevens en vijf-jaars overleving	58
2.1	Patiënten in het A.V.L. en het R.R.T.I.	58
2.2	Primaire en secundaire gevallen	59
2.3	Leeftijd	60
2.4	Geslacht	60
2.5	Verloren tijd	61
2.6	Etiologische factoren en precarcinomateuze afwijkingen	61
2.7	Dubbeltumoren	62
3	Specifieke gegevens en vijf-jaars overleving	62
3.1	Localisatie van de tumor	62
3.2	Uitbreiding van de tumor in de omgeving	63
3.3	Grootte van de tumor	63
3.4	Groeiwijze van de tumor	64
3.5	Lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling	64
3.6	Lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up	64

4	De directe resultaten van curatief bedoelde behandelingen en vijf-jaars overleving	65
4.1	Locaal recidief	65
4.2	Regionair recidief	65
5	Conclusie	65

Hoofdstuk VII Correlaties tussen factoren die de prognose significant be- invloeden

1	Inleiding	67
2	Het twee-dimensionale onderzoek naar correlaties tussen factoren met een significante invloed op de vijf-jaars overleving	67
2.1	Leeftijd	68
2.2	Geslacht	68
2.3	Lues	72
2.4	Localisatie van de tumor	73
2.5	Uitbreiding van de tumor in de omgeving	75
2.6	Grootte van de tumor	77
2.7	Groeiwijze van de tumor	79
2.8	Lymfogene uitzaaiingen bij het begin van de behandeling	81
2.9	Lymfogene uitzaaiingen tijdens de follow-up	82
2.10	Locaal recidief	83
2.11	Regionair recidief	83
2.12	Samenvatting	83
3	Het meer-dimensionale onderzoek naar correlaties tussen factoren met een significante invloed op de vijf-jaars overleving	85
3.1	De kans op lokaal recidief, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor, onafhankelijk van de lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling	87
3.2	De kans op lokaal recidief, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor en van de aanwezigheid van lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling	89
3.3	De kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor	90
3.4	De samenhang tussen de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, onafhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor	92
3.5	De samenhang tussen de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor	94
3.6	De kans op regionair recidief bij lymfogene uitzaaiing bij het begin en tijdens de follow-up	97
3.7	De kans op regionair recidief afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor	98
3.8	De kans op regionair recidief, afhankelijk van het optreden van lokaal recidief	99
3.9	Samenvatting	99
4	Conclusie	100

Hoofdstuk VIII De invloed van de curatief bedoelde behandeling op de prognose

1	Inleiding	106
---	---------------------	-----

2	Curatief bedoelde behandeling van de tumor en de kans op lokaal recidief	106
3	Verschillende technieken van dosimetrische berekening bij radium implantaties	110
4	Curatief bedoelde behandeling van de lymfogene uitzaaiingen en de kans op regionair recidief	112
5	Curatief bedoelde behandeling van de tumor en de kans op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing	114
6	Conclusie	115
 Hoofdstuk IX Een basis voor prospectief onderzoek		116
1	Inleiding	116
2	Verdeling der patienten naar prognose	116
3	Methoden om de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing te verkleinen	117
4	Methoden om de kans op regionair recidief te verkleinen	119
5	Indicatiestelling voor electieve behandeling van het lymfedrainagegebied	119
6	Methoden voor complete behandeling van tumor en lymfedrainagegebied	122
7	Richtlijnen voor de behandeling	123
8	Vraagstelling	124
 Samenvatting en conclusies		125
 Summary and conclusions		129
 Literatuur		133

Ten geleide

Allen, die op enigerlei wijze hebben bijgedragen tot het verschijnen van deze dissertatie, betuig ik mijn oprechte dank.

Prof. Dr. K. Breur, Drs. S. den Hoed-Sytsema en Dr. E. A. van Slooten hebben mij dit retrospectieve klinische onderzoek toevertrouwd. Hun belangstellende hulp was mij tot grote steun.

De heer J. G. A. H. Kaalen ben ik veel dank verschuldigd voor zijn constructieve aandeel in dit onderzoek. Het was een stimulans en een genoegen met hem te mogen werken.

Prof. Dr. H. C. Stam adviseerde bij de vormgeving van het proefschrift. Aan de jaren van samenwerking met hem bewaar ik vele goede herinneringen.

Prof. Dr. J. Oldhoff wekte destijds mijn belangstelling voor de oncologie. Door zijn bemiddeling en hulpvaardigheid werd het mij mogelijk gemaakt dit onderzoek te verrichten. Het verheugt mij zeer, dat hij mijn promotor wil zijn.

1 Historisch overzicht

Kanker van de tong is nog steeds een afschuwwekkend ziektebeeld. De meeste patienten bij wie de diagnose gesteld wordt, beseffen onmiddellijk de ernst van de situatie en zijn bereid zich te laten behandelen, zelfs wanneer daartoe een pijnlijke, langdurige of verminkende procedure noodzakelijk wordt geacht. Kennelijk is men er zich van bewust, dat het leed van een ingrijpende behandeling nog wordt overtroffen door de ellende van een onbehandelbaar gezwel in de mond.

Reeds voordat Kocher (1880) zijn techniek van bloedstelping beschreef werden tongcarcinomen chirurgisch verwijderd, tenzij er uitzaaiingen in de hals waren. De operatiemortaliteit bedroeg bijna 40%, maar daalde dankzij de verbeterde hemostase tot 7% (Absolon c.s. 1962). Een overleving van 3 jaar werd echter nog als hoge uitzondering beschouwd, terwijl bij het merendeel der patienten van behandeling werd afgezien.

In navolging van de opvattingen van Halsted over de behandeling van mammacarcinoom werden geleidelijk meer radicaal bedoelde ingrepen toegepast. Butlin (1885) verwijderde via een submandibulaire incisie zowel het tongcarcinoom als de lymfomen in de bovenste halsdriehoek.

Het hoogtepunt in deze ontwikkeling werd echter bereikt door Crile (1906). Behalve de techniek van radicale halsklierdissectie beschreef Crile echte „en bloc”-operaties van het tonggezwel met het lymfedrainagegebied en alle tussenliggende structuren. De vele complicaties en hoge mortaliteit, tesamen met de opkomst van de radiotherapie, brachten de technieken van Crile echter weer in diskrediet.

Door bestraling van tong en hals ontstonden onvermoede genezingskansen met beduidend geringere mortaliteit. Verminkende operaties schenen, tot veler opluchting, hun zin verloren te hebben. In enkele tientallen jaren tijds ontwikkelde de radiotherapie zich vanuit een klinisch-experimenteel stadium tot het huidige niveau. Kennis omtrent weefseltolerantie en tumorletale doseringen werd gepubliceerd door Meredith (1947), Paterson (1950) en vele anderen. Uit de Scandinavische landen, waar de radiotherapie in enkele klinieken was ge-centraliseerd, verschenen enkele publikaties over de radiotherapie

van het tongcarcinoom (Jacobsson 1948, Berven 1950, Alsos 1958). Als stralenbron werd door hen aanvankelijk teleradium gebruikt, totdat de moderne megavolt apparatuur ter beschikking kwam. Het lymfedrainagegebied werd als regel in het bestralingsveld opgenomen, ook wanneer geen lymfomen voelbaar waren.

In Engeland werd vooral door Cade (1957) grote ervaring verworven met de implantatie van radiumnaalden in het tonggezwel. Locale recidieven werden meestal chirurgisch behandeld, terwijl bij uitzondering een indicatie tot halsklierdissectie aanwezig werd geacht. De genezingskansen, gemeten naar de vijf-jaars overleving, bedroeg aldus voor het tongcarcinoom ongeveer 25% (Jacobsson 1948, Cade 1957, Alsos 1958).

Eén van de grote verdiensten van Hayes Martin (1940) was ongetwijfeld het weer invoeren van de radicale halsklierdissectie volgens Crile. Met zekerheid toonde hij aan, dat operatieve verwijdering van lymfogene uitzaaiingen beter resultaat gaf dan bestraling, mits het carcinoom in de tong „under controll or controllable” genoemd kon worden. Met scherpe argumenten bekritiseerde Martin echter degenen, die een zogenaamde „profylactische” halsklierdissectie voorstonden.

Na de IIe Wereldoorlog kwam de chirurgie in een stroomversnelling terecht, dankzij de ontwikkeling van anesthesiologie, infusietherapie, bloedtransfusie en antibiotica. Operatie-mortaliteit en -complicaties daalden daardoor, ook voor zeer grote ingrepen, tot een meer aanvaardbaar geacht risico. In de Verenigde Staten leidde dit tot hernieuwde toepassing en vervolmaking van de reeds door Crile beschreven technieken.

Er verschenen vele publikaties over „en bloc” operaties, ook wel „combined operations” of „commando-operations” genoemd (Slaughter c.s. 1949, Ward c.s. 1951, Kremen 1951, Mason Morfit 1959, Simons c.s. 1963, Spiro en Frazell 1968).

Bovendien werden ervaringen beschreven met dubbelzijdige radicale halsklierdissecties (Sugarbaker c.s. 1951, Moore en Smith 1951, Mason Morfit 1952, Moore en Frazell 1964) en met profylactische of electieve halsklierdissecties (Martin 1951, Slaughter en Southwick 1952, Copeland 1955, Erich en Kragh 1959).

Voor reconstructieve chirurgie van defecten in tong, mondbodem en mandibula ontstond vervolgens een groot werkterrein (Mc Gregor 1963, Bakamjian c.s. 1964, Mc Dougall 1965, Hoopes en Edgerton 1966, Lehr 1966, Millard c.s. 1967, Gowen en Shedel 1967, Mladick c.s. 1968).

Al deze ontwikkelingen brachten de kans op vijf-jaars overleving voor patienten met tongcarcinoom op ongeveer 40%; voor tumoren van het voorste twee-derde deel werd meermalen een overlevingskans van 50% beschreven (Beahrs – Devine – Henson 1959, Fletcher en Jesse 1962, Harrold 1969).

In de Europese landen is men de Verenigde Staten in de indicatiestelling tot superradicale chirurgie maar ten dele en schoorvoetend gevolgd. In plaats daarvan werd de techniek van radiotherapie verder verbeterd en werd meer gedifferentieerd gebruik gemaakt van de moderne megavolt apparatuur. Chirurgische behandeling werd vooral toegepast bij kleine tumoren, locale recidieven en lymfogene uitzaaiingen. Grote tong-kaak-hals-operaties werden echter slechts op beperkte indicatie uitgevoerd. Oldhoff publiceerde in 1966 als eerste in Nederland zijn ervaring met deze operatietechnieken.

In het afgelopen decennium is, met name bij incurabele gevallen, enige ervaring verworven met cytostatische therapie. Arteriele infusie met methotrexaat (Sullivan – Miller – Sikes 1959, Snow 1966) en de combinatiebehandeling van methotrexaat en bestraling (Friedman – Daly 1963, Friedman – De Narvaes – Daly 1970) kunnen opmerkelijke palliatie geven en zullen mogelijk ook toepassing vinden als curatief bedoelde behandelingsmethoden.

2 *Vraagstellingen*

Voor de behandeling van patiënten met tongcarcinoom staat ons een groot aantal middelen ter beschikking. Enerzijds kan men kiezen uit een verscheidenheid van radiotherapeutische technieken, terwijl anderzijds veelsoortige chirurgische behandelingen mogelijk zijn. Men kan zich afvragen of in vele gevallen niet één van beide, maar juist de combinatie van radiotherapie en chirurgie het beste resultaat zal geven. Tenslotte blijft de vraag, welke de plaats kan zijn van behandeling met cytostatica.

Vergelijking van eindresultaten uit verschillende klinieken moet, zo is men geneigd te denken, een keuze mogelijk kunnen maken. Deze gedachte is echter illusoir, zolang eindresultaten volgens verschillende maatstaven worden gepubliceerd en dus niet vergelijkbaar zijn. Bovendien moeten de gegevens van de patient op vergelijkbare wijze worden vermeld. De Union Internationale Contre le Cancer (U.I.C.C.) heeft dienaangaande voorstellen gedaan, die helaas nog te weinig navolging hebben gevonden. Intensieve bestudering van eigen resultaten blijft derhalve een onvervangbare bron van kennis.

In deze studie zal getracht worden, door middel van retrospectief onderzoek en vergelijkende literatuurstudie, een antwoord te vinden op de volgende vragen.

Hoe is de symptomatologie van patiënten met tongcarcinoom?

Welke etiologische momenten kunnen worden aangewezen en in welke frekwentie vindt men pre-carcinomateuze afwijkingen en dubbel-tumoren?

In welke stadia van locale tumorgroei en metastasering komen de patiënten ter behandeling?

Welke behandelingen zijn toegepast en hoe zijn de directe resultaten?

Hoe zijn de eindresultaten, gemeten naar overlevingskans, wijze van overleving en analyse van doodsoorzaken?

Welke factoren beïnvloeden de eindresultaten en hoe beïnvloeden deze factoren elkaar?

Hoe wordt de indicatiestelling voor de behandeling?

3 *Methode van onderzoek*

De ziektegeschiedenissen van alle patienten met een kwaadaardig gezwel van het voorste twee-derde deel van de tong, die in de periode 1-1-1950 tot 1-1-1964 werden geregistreerd in het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam (A.V.L.) en in het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut (R.R.T.I.), werden bestudeerd. De hiergenoemde klinieken zijn te beschouwen als de twee grote oncologische centra in Nederland. In beide instituten worden de klinische gegevens zorgvuldig vastgelegd, waardoor diepgaand retrospectief onderzoek mogelijk wordt. Beide instituten beschikken over een volledig gesloten systeem voor de nacontrole der patienten.

Tumoren van de tongbasis, in casu het een-derde deel van de tong dorsaal van de V-vormige rij papillae vallatae en de arcus glosso-palatinus, werden van het onderzoek uitgesloten, omdat volgens de U.I.C.C. deze regio behoort bij de oropharynx (Denoix 1963). Bovendien werd gemeend, dat de klinisch-therapeutische problematiek aldaar geheel verschillend was. Tot de tumoren van het voorste twee-derde deel werden gerekend alle, waarvan het centrum anterior van de V-vormige rij papillae vallatae en de arcus glossopalatinus was gelegen, alsmede de tumoren die de halve of gehele tong doorwoekerd hadden.

Behalve de patienten, die volledig in een van bovengenoemde klinieken werden behandeld – primaire gevallen –, zijn tevens de patienten die hun eerste behandeling elders kregen – secundaire gevallen – in het na-onderzoek opgenomen. Enkele patienten, die uitsluitend voor consult kwamen en niet werden vervolgd, werden van het onderzoek uitgesloten. Daarentegen werd een klein aantal patienten, dat aanvankelijk behandeling weigerde maar later toch voor behandeling terugkwam, wel in het onderzoek opgenomen, evenals alle patienten die uitsluitend palliatieve behandeling kregen of waarbij van behandeling werd afgezien.

Het totaal aantal onderzochte ziektegeschiedenissen van patienten met maligne tumoren van het voorste twee-derde deel van de tong bedroeg 375; daarbij waren 369 gevallen met plaveiselepitheelcarcinoom.

De gegevens uit de ziektegeschiedenissen werden gecodeerd op kaarten. In de hoofdstukken II, III en IV worden deze gegevens beschreven; in hoofdstuk V zijn de eindresultaten samengevat. In de

hoofdstukken VI, VII en VIII vindt de lezer het onderzoek naar factoren die de prognose bepalen. Tenslotte worden, met gebruikmaking van de conclusies uit het daarvoorgaande, in hoofdstuk IX de uitgangspunten voor prospectief onderzoek samengevat.

Verklaring van de in het onderzoek gebruikte symbolen:

U.I.C.C.		= Union Internationale Contre le Cancer
T (tumor)	T_{1-4}	= tumorklassifikatie volgens U.I.C.C.
	T_{gr}	= tumorgrootte volgens U.I.C.C.
	T_{lb}	= lengte \times breedte van de tumor
	T_{gw}	= groeiwijze van de tumor
	T_{lo}	= localisatie van de tumor
	T_{ul}	= uitbreiding van de tumor in omgevende structuren
	T_R	= lokaal recidief
N (nodes)	N_{1-3}	= klassifikatie van lymfogene uitzaaiing volgens U.I.C.C.
	N_{bb}	= lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling aanwezig
	N_{fu}	= lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up
	\bar{N}	= nimmer lymfogene uitzaaiing
	N_R	= regionair recidief
M (metastases)	M_{0-1}	= klassifikatie van hematogene uitzaaiing volgens U.I.C.C.
LE		= leeftijd
GS		= geslacht
LU		= lues
O_5		= vijf-jaars overleving
X^a (chi-kwadraat)		= maat voor discrepantie tussen waargenomen en verwachte frekwenties
X_c^2		= critische waarde van X^2 , behorende bij een tweezijdige overschrijdingskans van 5%. Indien $X^2 > X_c^2$ zijn de discrepanties significant d.w.z.: de discrepanties zijn niet toevallig
Λ (en)		= in de betekenis van zowel het ene als het andere
n		= frekwentie

De statistische bewerking der gegevens werd verzorgd door J. G. A. H. Kaalen, mathematicus, verbonden aan het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut.

Verklaring symbolen codekaart :

T (tumor)		T ₁	=	eerste tumor
		R ₁₋₃	=	locaal recidief na curatief bedoelde therapie van T ₁
		T ₂	=	tweede tumor
		R _{T2}	=	locaal recidief na curatief bedoelde therapie van T ₂
N (nodes)		HO	=	homolaterale lymfogene uitzaaiing
		HOR	=	homolateraal recidief na curatief bedoelde therapie van HO
		HE	=	heterolaterale lymfogene uitzaaiing
		HER	=	heterolateraal recidief na curatief bedoelde therapie van HE
M (metastases)			=	hematogene uitzaaiing
F			=	follow-up
		ADL	=	toestand tijdens follow-up
		A	=	(alive) = in leven
		D	=	(dead) = overleden
S		L	=	(lost) = uit controle verloren
		STAD	=	stadium indelingen
		T	=	(tumor) = plaatselijke tumorgroei
		N	=	(nodes) = lymfogene uitzaaiingen
T	A	M	=	(metastases) = hematogene uitzaaiingen
		dat	=	datum 1e behandeling; alle andere data worden van deze 1e datum afgeleid
		B	et	= etiologische factoren en pre-carcinoma-teuze afwijkingen
		C	loc	= localisatie
		D	uitbr	= uitbreiding in omgevende structuren
		E	groot	= grootte
		G	groeiw.	= groeiwijze
		K	ther.d	= therapiedoel
		L	ther.s	= therapiesoort
		O	compl	= complicaties na therapie
		P	pa	= pathologische anatomie
		R-G		= symbolen histologische gradering
N	G	fix	=	fixatie lymfomen
M	P	obd	=	obductie
F	I-X		=	toestand follow-up aan het eind van het eerste tot tiende jaar
A/R			=	Amsterdam/Rotterdam = A.V.L./R.R.T.I.
		a	leeft	= leeftijd
		b	gesl	= geslacht
		c	ps ₁₂₃ C	= primair secundair consultatief
		d	verw	= verwijzend medicus
		e	verl	= verloren tijd, tussen 1e symptoom en begin van behandeling
		f	diagn	= diagnose
		g	sympt	= symptomen
		h	1e sy	= 1e symptoom
		i	int	= interne ziekten
		j	du-tri	= tweede, resp. derde maligne tumor bij dezelfde patient
		k	dood	= doodsoorzaken

1 Morbiditeit

Mondholtecarcinomen komen weinig voor in de Europese landen en de Verenigde Staten. In Noorwegen, Zweden en Engeland, waar meldingsplicht voor carcinomen bestaat, worden per jaar respectievelijk 2.2, 2 en 3 orale carcinomen per 100.000 inwoners geregistreerd (Jacobsson 1948, Alsos 1960). De frekwentie neemt in Westerse landen zeer geleidelijk af (Marion H. Russell 1955).

Over de percentages mondholtecarcinomen ten opzichte van alle geregistreerde kwaadaardige aandoeningen zijn gegevens gepubliceerd door Jacobsson 1948, Gibbel c.s. 1949, Khanolkar 1959, Paymaster 1956, Shanta en Krishnamurthi 1959, Alsos 1960, Lash c.s. 1961, Farago 1963 en Meinsma 1963 (Tabel 1).

Tabel 1 Percentages mondholtecarcinomen ten opzichte van alle geregistreerde kwaadaardige aandoeningen

Land of stad	Procent
Noorwegen	1
Nederland	1.6
Denemarken	2
Verenigde Staten	3
Zweden	4.5
Thailand	11.1
Indonesië	11.9
Bombay	13
Madras	26.4
India	35.9
Bangkok	47.1

De hoge frekwentie in de Aziatische landen wordt verklaard door de sterk verbreide gewoonte van tabakspruimen. De localisatie van de carcinomen in de mond is dan weer afhankelijk van variaties in het gebruik van tabak.

In de Westerse landen is bijna de helft van het aantal der mond-

holtecarcinomen gelocaliseerd op de tong; Jacobsson (1948), Gibbel c.s. (1949) en Alsos (1960) noemen aantallen van respectievelijk 40%, 33% en 43%.

2 Primaire en secundaire gevallen

In de periode 1-1-1950 tot 1-1-1964 werden 369 patienten met plaveiselepitheelcarcinoom van het voorste tweederde deel van de tong geregistreerd, waarvan 211 in het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam en 158 in het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut.

Van het totale aantal waren 318 primaire gevallen (86%). De resterende 51 patienten (14%) waren aanvankelijk elders behandeld. Deze secundaire gevallen kan men verdelen in een aantal waarbij geen tumorgroei meer aanwezig was (S_1 = „previous”), een aantal waarbij nog tumorgroei lokaal of elders bestond (S_2 = „residual”) en een aantal waarbij na een ogenschijnlijk vrij interval opnieuw tumorgroei was opgetreden (S_3 = „recurrent”). De termen „previous”, „residual” en „recurrent” zijn voorgesteld door de Union Internationale Contre le Cancer (Denoix, 1963).

Het percentage secundaire gevallen is iets lager dan wordt opgegeven door Erich en Kragh 1959 (Mayo Clinic 24%) en Frazell en Lucas 1962 (Memorial Hospital New York 22%). Het verschil in percentages secundaire gevallen tussen de Amsterdamse en Rotterdamse kliniek is niet significant* ($X^2 = 1.61$).

Tabel 2 Primaire en secundaire gevallen

	Primair	Secundair ₁	Secundair ₂	Secundair ₃	Totaal
A.V.L.	186	5	15	5	211
R.R.T.I.	132	4	15	7	158
Totaal	318	9	30	12	369

* Bij de statistische bewerking betreffende significante verschillen is als significantiedrempel 0.05 (5%) gehanteerd. De berekende X^2 -waarden zijn vergeleken met kritische X^2 -waarden (X_c^2). De X_c^2 hangt af van het aantal kolommen en rijen van de verdeling, uitgedrukt in aantal vrijheidsgraden.

X_c^2 bij 1 vrijheidsgraad = 3.84
 „ „ 2 vrijheidsgraden = 5.99
 „ „ 3 „ = 7.81
 „ „ 4 „ = 9.49
 „ „ 5 „ = 11.07
 „ „ 6 „ = 12.59

3 Leeftijd

De gemiddelde leeftijd der patienten bedroeg 64 jaar. Dit komt overeen met de opgaven van Jacobsson 1948 (62 jaar), Ash c.s. 1955 (63 jaar), Cade 1957 (62 jaar), Alsos 1958 (63 jaar) en Erich c.s. 1959 (59 jaar).

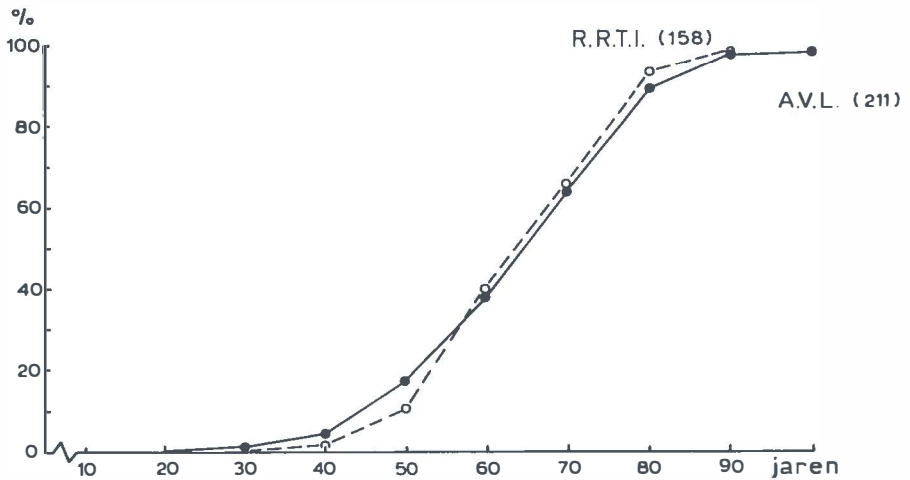


Fig. 1 Cumulatieve verdeling van de leeftijden der patienten in A.V.L. en R.R.T.I.

Zelden komt tongcarcinoom beneden het 30ste levensjaar voor. Eénmaal werd een 23-jarige man (A 79), die tevens aan progeria leed, behandeld voor een klein exofytisch groeiend carcinoom van de tongrand. Na radiumimplantatie ontstond een lokaal recidief, dat met succes werd gecoaguleerd. Tijdens de follow-up werden homolaterale lymfogene metastasen middels radicale halsklierdissectie verwijderd. Enkele maanden later overleed patient met multipale uitzaaiingen in beide longen.

Een tweede jeugdige patiente betrof een 26-jarige vrouw (A 173) met een zeer groot ulcererend carcinoom van de tongrand, dat zich uitbreidde naar de mondbodem. Patiente leed bovendien aan psoriasis. De tumor werd behandeld met diathermische coagulatie en excisie, waarna wegens locale recidieven nogmaals coagulatie met excisie en bestraling werd toegepast. Tijdens de follow-up werd een homolaterale radicale halsklierdissectie verricht wegens metastasering. Patiente overleed in het tweede jaar na het begin van de behandeling ten gevolge van tumorgroei lokaal en regionair.

Venables en Craft (1967) beschrijven op een totaal van 819 patiënten met tongcarcinoom 13 patiënten jonger dan 30 jaar, waarvan 9 vrouwen en 4 mannen. De jongste was een meisje van 17 jaar. Eén der patiënten was chemisch laborante en pipetteerde regelmatig carcinogene stoffen! Een andere jonge vrouw had al jarenlang leukoplakie intraoraal. Samenhang met eventuele andere etiologische factoren werd niet genoemd.

4 Geslacht

De verdeling der patiënten naar geslacht geeft een onverwacht hoog percentage vrouwen te zien.

Tabel 3 Verdeling van patiënten naar geslacht

	Mannen		Vrouwen		Totaal Aantal
	Aantal	Procent	Aantal	Procent	
A.V.L.	114	54	97	46	211
R.R.T.I.	79	50	79	50	158
Totaal	193	52	176	48	369

Het verschil tussen de percentages in beide klinieken is niet significant ($X^2 = 0.59$).

De sex-ratio blijkt te veranderen. In de eerste helft van het onderzoek (1950-1956) was de ratio man: vrouw = 58 : 42. In de periode 1957-1963 nam het aantal vrouwen toe tot 52%.

Marion Russell (1955), Cade (1957) en Frazell c.s. (1962) wijzen op een zelfde verschuiving in man: vrouw percentages. Ook de „incidence” zou een geleidelijke daling te zien geven. Marion Russell en Cade veronderstellen, dat de daling van het percentage mannen een

Tabel 4 Sex-ratio en geografische verschillen

Auteurs	Land	Jaar	Localisatie	Aantal	Sex-ratio
Dargent c.s.	Frankrijk	1958	tong	580	90 : 10
Spitalier c.s.	„	1964	2/3 tong	267	90 : 10
Flamant c.s.	„	1964	tong	904	87 : 13
Frazell c.s.	Ver.Staten	1962	tong	1554	78 : 22
Erich c.s.	„	1959	2/3 tong	269	75 : 25
Monaco c.s.	„	1962	2/3 tong	167	75 : 25
Ash c.s.	Canada	1955	tong	441	75 : 25
Cade	Engeland	1957	tong	653	67 : 33
Alsos	Noorwegen	1958	tong	420	63 : 37
Jacobsson	Zweden	1948	tong	277	55 : 45
Steensma	Nederland	1971	2/3 tong	369	52 : 48

gevolg is van afnemende oorzakelijke factoren als lues, tabakspruimen en gebitsverwaarlozing. Frazell c.s. schrijven het stijgende percentage vrouwen toe aan toenemend gebruik van alcohol en tabak door vrouwen.

De sex-ratio (Tabel 4) toont opvallende geografische verschillen, die verklaard kunnen worden door verschil in etiologische factoren (zie Hoofdstuk II : 8).

5 Verloren tijd

De verloren tijd is de periode tussen het begin der klachten en de datum van eerste behandeling. De duur van de verloren tijd wordt zowel door de patient als door de medicus bepaald. Bij 43 patienten was de verloren tijd niet bekend. De gemiddelde verloren tijd bedroeg 4.5 maanden. Omdat de verloren tijd een subjectieve waarneming is verwacht men grote onnauwkeurigheid. Het is des te merkwaardiger, dat andere onderzoekers een vrijwel identieke gemiddelde verloren tijd beschrijven nl. Jacobsson (1948) 3.8 maanden, Berridge c.s. (1956) 4.5 maanden en Flamant c.s. (1964) 4.6 maanden.

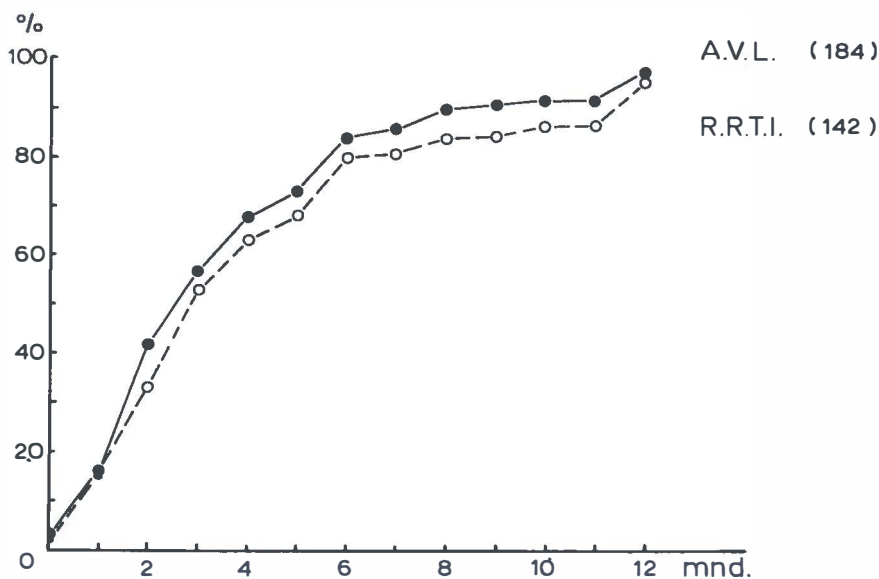


Fig. 2 Cumulatieve verdeling der verloren tijden bij patienten in A.V.L. en R.R.T.I.*

* Deze verdeling is niet normaal volgens Gauss.

6 Diagnose

De diagnose tongcarcinoom was door 38% der verwijzende artsen aanvankelijk miskend. Dit bleek uit tijdelijk gegeven behandeling met aanstippen of penselen en het voorschrijven van dieet, mondspoelingen, zuigtabletten, antibiotica, etc.

De verwijzend medicus was in 28% der gevallen de huisarts en in 70% der gevallen een specialist (in volgorde van frekwentie: chirurg, keel-neus-oorarts, tandarts-mondarts, dermatoloog, radioloog of internist).

Bij 9 patiënten was er geen verwijzend medicus. Tijdens follow-up voor een eerder behandeld carcinoom elders in de oropharynx werd namelijk 8 maal een tongcarcinoom ontdekt; 1 maal meldde een patiënt zichzelf ter vervroegde controle, onmiddellijk nadat hij een afwijking op de tong had geconstateerd.

De verwijzende huisartsen misten de diagnose tongcarcinoom in $33/102 = 33\%$ der gevallen, de verwijzende specialisten in $106/258 = 40\%$ der gevallen. Men kan veronderstellen, dat de diagnose uitsluitend in vroege stadia miskend werd, maar dit was niet het geval (Tabel 5).

Tabel 5 Frekwentie van miskende diagnose door verwijzend medicus, bij diverse tumorstadia (voor TNM-stadiumindeling zie Hoofdstuk III : 6).

	TNM-Stadia				Totaal
	I	II	III	IV	
Diagnose miskend door huisarts	4	8	12	9	33
Diagnose miskend door specialist	21	14	43	28	106
Totaal	25	22	55	37	139

Het bovenstaande stemt tot nadenken! Kennelijk heeft men de diagnose gemist omdat men er niet aan dacht. Waaraan heeft men dan wel gedacht? Wellicht aan het traumatische ulcus of het oppervlakkige slijmvliesdefect, dat door excessief alcoholgebruik kan ontstaan (Jurkiewicz 1969)? Of aan een tuberculeus of luetisch infect?

Mogelijk dacht men aan macroglossie of aan een goedaardige tumor, zoals neurofibroma, haemangioma, lymfangioma, fibroma, fibrolipoma, papilloma of het z.g. granular-cell-myoblastoma. Men zou gedacht kunnen hebben aan die merkwaardige afwijking glossitis rhombica mediana (Martin en Howe 1938) of aan aberrant schildklierweefsel, het zogenaamde struma lingualis (Struben 1966).

Niet uitgesloten was misschien de mogelijkheid dat hier toch een kwaadaardige nieuwvorming in het spel was, zoals een fibrosarcoma,

rhabdomyosarcoma, lymfosarcoma of reticulosarcoma. Misschien was zelfs sprake van een maligne struma lingualis of een uitzaaiing van een neuroblastoma. Hoewel zeldzaam moest men rekening houden met een tumor uitgaande van de kleine speekselkliertjes, zoals tumor mixtus, adenocarcinoma of cylindroma. Eventueel had men nog kunnen overwegen, dat hier een metastase van een carcinoom elders in het spel was.

Maar waaraan men ook gedacht moge hebben, men had ook moeten denken aan plaveiselepitheelcarcinoom, veruit de meest voorkomende tumor in de mondholte. De klinische diagnose had men door histologisch onderzoek moeten (laten) bevestigen of uitsluiten.

Het zij derhalve nog eens nadrukkelijk gesteld:

„Elke zwelling, zweer, wrat of witte verdikking in of op de tong, dan wel elders in de mondholte moet beschouwd worden als kanker, totdat het tegendeel bewezen wordt. Het bewijs kan alleen met proefexcisie geleverd worden”.

Voor exofytische groeiende tumoren kan men gebruikmaken van oppervlakte-anesthesie en proefexcisietang. Voor subepitheliaal groeien de tumoren moet bij voorkeur een incisie-biopsie worden verricht. Hierbij kunnen tumorcellen uit het biopsiewondje zich verspreiden en elders in de oropharynx implantatiemetastasen doen ontstaan. Het verdient derhalve aanbeveling na de biopsie het wondje te coaguleren en de mondholte te spoelen met een celdodende vloeistof. De voor een incisie-biopsie noodzakelijke narcose biedt gelegenheid tot zorgvuldige palpatie van de tumor, waarbij grootte, infiltratiediepte en uitbreiding in de omgevende structuren kunnen worden vastgesteld. Dit laatste is noodzakelijk voor een doelmatig plan van behandeling. Het verrichten van proefexcisie in locale infiltratie-anesthesie is een kunstfout (Boyle 1955).

7 Symptomen

Bij 8 van de 369 patiënten werd het tongcarcinoom ontdekt tijdens de follow-up voor een eerder behandeld ander carcinoom. Deze patiënten hadden geen klachten. Van de overblijvende 361 patiënten werden de volgende klachten genoteerd:

zwelling of zweer gevoeld	81%
pijn aan de tong	76%
witte plek op de tong of gladde tong	20%
moeite of pijn bij slikken	20%
pijn uitstralend naar hals, kaak of oor	17%
bemoeilijkte spraak	10%
klierzwelling aan de hals	6%
speekselvloed	2%

foetor ex ore	2%
bloeding	2%
Het gemiddeld aantal klachten per patient bedroeg 2,3	

De eerste klacht was:

pijn aan de tong	44.0%
zwellling of zweer	35.0%
witte plek op de tong of gladde tong	15.0%
pijn uitstralend naar hals, kaak of oor	3.0%
moeite of pijn bij slikken	1.5%
klierzwellling aan de hals	1.5%

Bovenbeschreven frekwenties zijn anders bij patienten met carcinoom van de tongbasis, bij wie vaker slikklachten, klierzwellling aan de hals en pijn uitstralend naar hals, kaak of oor worden aangegeven.

8 *Etiologische factoren en pre-carcinomateuze afwijkingen*

Een overzicht van oorzakelijke factoren bij carcinoom van de mondholte wordt gegeven door Schipper (1966). Hij maakt onderscheid tussen locale factoren (ontstekingen, caries, prothese), uitwendige factoren (tabak, alcohol, specerijen) en inwendige factoren (voedingsdeficienties, avitaminosen, anemie, functiestoornissen van de tractus digestivus). Combinaties van factoren komen nogal eens voor, zoals alcohol en tabak, alcohol en voedingsdeficientie, tabak en voedingsdeficientie, tabak en specerijen, tabak en chronisch gebitstrauma. Als gevolg van de chronische inwerking van bovengenoemde factoren ontstaan degeneratieve, pre-carcinomateuze afwijkingen in het mondholte-epitheel. Deze kunnen lokaal of diffuus zijn.

Leukoplakie wordt meestal lokaal gezien als één of enkele witgekleurde, gladde, gerimpelde of wratachtige epitheelvlekken (Schafer c.s. 1961). De witte verkleuring kan homogeen, ulcererend of gespikkeld zijn (Mehta c.s. 1969). Het oorzakelijk verband tussen diverse vormen van tabaksgebruik, leukoplakie en mondholtecarcinoom is aangetoond door Friedell c.s. 1941, Shanta c.s. 1959, Farago 1963, van Proosdij 1965, Pindborg c.s. 1968, Mehta c.s. 1969 en vele anderen.

Lues, alcoholgebruik en slechte mondhygiëne als oorzaken van leukoplakie waren reeds lang bekend. Martin en Koop (1942) wezen erop, dat alcoholgebruik vaak voedingsdeficientie (vitamine B) veroorzaakt, zodat bij deze patienten in- en uitwendige factoren samengaan. De kans op maligne onttaarding van leukoplakie schat men op 10-30% (Schafer c.s. 1961).

Diffuse degeneratieve afwijkingen van het mondholte-epitheel worden gezien bij het syndroom van Plummer-Vinson, voedingsdeficienties, avitaminosen en achloorhydrie.

Het syndroom van Plummer-Vinson (Patterson-Kelly, sideropenie volgens Waldenström) komt voor bij vrouwen en hangt samen met ijzerdeficientie. Een verband met oropharyngeale- en oesofaguscarcinomen werd voor het eerst door Ahlbom (1936) beschreven. Het epitheel van mondholte, pharynx en oesophagus is bij deze patienten diffuus gedegenereerd en ziet er glad uit. Diffuse slijmvliesatrofie kan echter ook voorkomen zonder het typische syndroom van Plummer-Vinson, bijvoorbeeld bij avitaminosen en achylia gastrica.

Retrospectief onderzoek van etiologische factoren is ondankbaar werk, omdat men zoekt naar gegevens, waaraan in vroeger jaren vaak onvoldoende aandacht werd geschonken, of waarvan te weinig bekend was. Prospectieve onderzoeken volgens zorgvuldige vast te leggen criteria (Wynder c.s. 1969) kunnen meer betrouwbare informatie verschaffen.

De volgende factoren werden als mogelijke etiologie of pre-carcinomateuze afwijking genoteerd:

Lues:

dit werd positief beschouwd, wanneer anamnesticus lues werd opgegeven en/of een positieve reactie van von Wassermann werd verkregen.

Syndroom van Plummer-Vinson:

dit werd positief gerekend, wanneer tenminste twee van de hiervolgende symptomen bij één patiente werden beschreven: anemie op jonge leeftijd, kleine mond, gladde pijnlijke tong, dysphagie, brokkelige nagels, koilonychia, achloorhydrie, laag serumijzer, röntgenafwijkingen in het bovenste deel van de oesofagus (Jacobsson 1948, Alsos 1958, Goudsmit 1965). De laatste twee factoren zijn, ieder voor zich, bewijzend.

Alcohol:

hier werd een positieve relatie aangenomen wanneer dagelijks meer dan 5 borrels of glazen bier werden gebruikt, of wanneer dit vanwege het beroep verondersteld mocht worden. Van de 369 patienten waren 25 patienten (7%) werkzaam in het cafébedrijf (caféhouders, obers, bar-pianisten).

Tabak:

een positief verband werd aangenomen wanneer langdurig tabak was gepruimd en/of wanneer patient kettingroker was.

Gebitstrauma:

dit werd als mogelijke oorzaak beschouwd, wanneer zich tegenover de plaats van het carcinoom lange tijd een carieus element of irriterende prothese had bevonden.

Leukoplakie, mondslijmvliesatrofie en papilloom:

werden afzonderlijk als pre-carcinomateuze afwijking gecodeerd.

Bij 69 patiënten was niet naar bovenstaande factoren gevraagd of gekeken. Deze patiënten worden derhalve uitgesloten van dit onderzoek. Bij 92 patiënten was wel onderzocht, maar werd geen enkele positieve relatie beschreven.

Tabel 6A Etiologische factoren bij 300 patiënten. Hiervan waren 136 vrouwen, bij wie de frekwentie van het syndroom van Plummer-Vinson $15/136 = 11\%$ bedroeg.

	Aantal
Lues	32
Plummer-Vinson	15
Alcohol	51
Tabak	78
Gebitstrauma	39

Tabel 6B Pre-carcinomateuze afwijkingen bij 300 patiënten

	Aantal
Leukoplakie	89
Slijmvliesatrofie	21
Papilloom	2

Bij 126 patiënten werd 1 positieve factor gevonden, bij 54 patiënten 2, bij 21 patiënten 3, bij 5 patiënten 4 en bij 2 patiënten 5.

Aangezien veelvuldig combinaties van etiologische factoren optraden, het meest frekwent de combinatie alcohol en tabak, was het niet doenlijk een verband te zoeken tussen etiologische factoren en pre-carcinomateuze afwijkingen. De factoren zullen in hoofdstuk VI apart beoordeeld worden op hun invloed op de prognose.

De frekwentie van lues wordt in het algemeen hoger opgegeven, dan uit dit onderzoek blijkt. Jacobsson (1948), Gibbel c.s. (1949), Duval c.s. (1956), Berridge c.s. (1956) en Alsos (1958) geven aantallen op van respectievelijk 18%, 21%, 16%, 12% en 11%.

Alsos en Jacobsson geven respectievelijk 9% en 24% op voor de frekwentie van het Plummer-Vinson syndroom, waarbij Alsos echter uitsluitend een te laag serumijzer als criterium neemt.

Excessief alcoholgebruik wordt door Jacobsson vermeld bij 17% der patiënten en excessief tabaksgebruik bij 43%. Gebitstrauma vermeldt Alsos in 16% en Jacobsson in 40% der gevallen.

Tenslotte nog een opmerking over het verband tussen diabetes en intra-orale carcinomen. Van 369 patiënten met tongcarcinoom leden 23 patiënten tevens aan diabetes (6.5%). Warren c.s. (1966) vermeldden een duidelijke relatie tussen diabetes en pancreascarcinoom (3 maal zo vaak) en diabetes en uteruscarcinoom (2 maal zo vaak). In een serie van 435 patiënten met diabetes en carcinoom hadden echter slechts 2 patiënten tongcarcinoom.

9 Dubbeltumoren

Bij sommige patiënten kwamen dubbeltumoren voor. Billroth (1879) noemde als criteria voor dubbeltumoren:

- a verschil in histologisch beeld
 - b verschil in weefsel van oorsprong
 - c de ene tumor mag geen metastase van de ander zijn.
- Warren en Gates (1932) wijzigden de criteria aldus:
- a de tumoren moeten zeker maligne zijn
 - b de tumoren moeten duidelijk van elkander gescheiden zijn
 - c uitgesloten moet worden, dat de ene tumor een uitzaaiing is van de andere.
- Wynder c.s. (1969) stellen terecht voor hieraan een vierde criterium toe te voegen:
- d de tumor mag geen lokaal recidief van de eerste zijn.

Dit vierde criterium kan echter verschillend geïnterpreteerd worden. Wynder c.s. beschouwen een tumor, die ontstaat nadat een eerste tumor radicaal werd verwijderd (patholoog-anatomisch vrije sneevlakken!) als dubbeltumor. Dit is niet juist. Een meer verantwoord criterium is de tijd na behandeling van de eerste tumor.

Locale recidieven ontstaan bij het plaveiselcelcarcinoom van de tong meestal in het eerste jaar na behandeling, minder vaak in het tweede jaar en zelden in het derde jaar. Wanneer men het tijdstip waarop locale recidieven worden gediagnostiseerd in een curve uitzet, verloopt deze curve na het derde jaar bijna horizontaal (Hoofdstuk IV 2.5 fig. 6). Wanneer men nog twee jaar extra neemt kan men op reële

Tabel 7 Localisatie van 51 dubbeltumoren bij 46 patiënten (12.4%). Voor registratie van een tongcarcinoom als dubbeltumor gelden als voorwaarden een andere localisatie of een tumorvrij interval van minstens 5 jaar. Onder andere localisatie wordt heterolateraal verstaan.

Localisatie dubbeltumor	Aantal
Tong	18
Gingiva	3
Palatum	2
Mondbodem	2
Wangepitheel	3
Sinus piriformis	2
Tonsil	1
Larynx	1
Long	4
Oesofagus	1
Maag	2
Darm	4
Prostaat	3
Huid	2
Mamma	2
Uterus	1
Totaal	51

gronden stellen, dat locale recidieven die na meer dan vijf jaar ontstaan, beschouwd mogen worden als dubbeltumoren.

Van de 18 geregistreerde dubbeltumoren van de tong waren 8 heterolateraal gelocaliseerd; 10 waren gelocaliseerd op dezelfde plaats als de eerste tumor en verschenen na een vrij interval van gemiddeld 7.9 jaar. Bij 5 patienten werden drie tumoren geregistreerd op de volgende localisaties: tong + tong + wang, tong + tong + tong, tong + darm + prostaat, tong + maag + darm en tong + gingiva + wang. Van de 51 dubbeltumoren waren 37 (73%) gelocaliseerd in de bovenste delen van de tractus digestivus en tractus respiratorius, long en oesofagus meegerekend.

Naarmate meer patienten genezen van hun eerste tumor zal het aantal dubbeltumoren toenemen (Baldwin c.s. 1966 en Yashar c.s. 1966). Cade (1957) vond 4.1% uitsluitend in de mondholte gelocaliseerde dubbeltumoren bij 653 patienten met tongcarcinoom. Erich en Kragh (1959) beschreven 11.2% en Frazell en Lucas (1962) 11% dubbeltumoren bij grote series patienten met tongcarcinoom. Het percentage patienten met dubbeltumoren bedroeg in onze serie 12.4%. Schipper (1966) noteerde 23% patienten met dubbeltumoren bij 180 patienten met mondholtecarcinoom. Bij obductie van 340 patienten, die waren overleden ten gevolge van carcinomen in het hoofd-hals gebied werden in 19% der gevallen dubbeltumoren gevonden (Ju 1964).

De relaties van dubbeltumoren met etiologische factoren en pre-carcinomateuze afwijkingen zijn herhaaldelijk beschreven. Wynder c.s. (1969) menen, dat gebruik van alcohol en tabak significant vaker voorkomen bij deze patienten. De kans op dubbeltumoren is significant kleiner indien de patient na behandeling van de eerste tumor het roken staakt (Moore 1964 en 1965, Yashar c.s. 1966). Schipper (1966) vond een significante relatie tussen dubbeltumor en leukoplakie.

Tabel 8A Etiologische factoren bij 37 patienten met dubbeltumoren. Hierbij waren 13 vrouwen, bij wie de frekwentie van het syndroom van Plummer-Vinson $4/13 = 31\%$ bedroeg. De verschillen, vergeleken met de volledige groep patienten (tabel 6A) zijn in geen enkel opzicht significant.

	Aantal
Lues	4
Plummer-Vinson	4
Alcohol	9
Tabak	11
Gebitstrauma	5

Tabel 8B Pre-carcinomateuze afwijkingen bij 37 patienten met dubbeltumoren. De verschillen, vergeleken met de volledige groep patienten (tabel 6B) zijn niet significant.

	Aantal
Leukoplakie	13
Slijmvliesatrofie	3
Papilloom	0

Van onze 46 patienten met dubbeltumoren zijn de relaties tot etiologische factoren en pre-carcinomateuze afwijkingen nagegaan en weergegeven in tabel 8 A en B. Bij 9 van de 46 patienten was geen enkele informatie vermeld, zodat deze van dit onderzoek werden uitgesloten.

Dat dubbeltumoren vaker bij mannen dan bij vrouwen zouden voorkomen (Yashar c.s. 1966) wordt door dit onderzoek niet bevestigd. De sex-ratio bij 46 patienten met dubbeltumoren was 51 :49.

Schapira en Oppenheimer (1963) stelden vast, dat patienten met dubbeltumoren vaker de bloedgroep A zouden hebben. Het was niet mogelijk in dit onderzoek voldoende informatie over de bloedgroepen te verkrijgen.

1 *Histologische diagnose*

Bijna alle kwaadaardige gezwellen van de tong zijn plaveiselepitheelcarcinomen.

Tabel 9 Histologische diagnose

	Aantal	Procent
Carcinoma planocellulare	369	98.4
Adenocarcinoma	2	
Cylindroma	1	
Rhabdomyosarcoma	1	
Haemangio-pericytoma	1	
Sarcoma, niet nader omschreven	1	
Totaal	375	100

Gibbel c.s. (1949) en Frazell c.s. (1962) vinden 95.7% respectievelijk 97% plaveiselepitheelcarcinomen. Glandulaire tumoren kunnen ontstaan in de onder het oppervlakte-epitheel gelegen kleine speekselkliertjes. Behalve adenocarcinomen en cylindromen komen maligne mengtumoren en muco-epidermoidtumoren voor (Burbank, Dockerty en Devine 1959). Alle mogelijke andere histologische verschijningsvormen zijn als zeldzame casuïstische mededelingen beschreven.

In geen van beide klinieken – A.V.L. en R.R.T.I. – werd als routine histologische gradering van de tumor verricht. Dit aspect blijft hier dan ook buiten beschouwing, hetgeen overigens niet betekent dat schrijver dezes het belang daarvan ontkent. Om meerdere redenen was het echter niet mogelijk aan dit retrospectieve klinische onderzoek nog een volledig histologisch graderingsonderzoek toe te voegen.

2 *Stadiumindelingen*

Het groeperen van patienten in stadia van locale tumorgroei en metastasering wordt sedert vele jaren toegepast. Hiermee bedoelt men een betere mogelijkheid te scheppen tot het vergelijken van diverse patientenseries en resultaten van behandeling. Helaas vonden zeer velen het noodzakelijk een eigen stadiumindeling te ontwerpen

(Wilson en Brizzolara 1952). De zojuist beschreven doelstelling bleef daardoor illusoir, terwijl de verwarring toenam.

Richards (1942) heeft alseerste een klassifikatie voor tongcarcinomen ontworpen:

- T₁ tumor gelijk aan of kleiner dan 1.5 cm in grootste afmeting
- T₂ tumor groter dan 1.5 cm, maar gelijk aan of kleiner dan 3 cm in grootste afmeting, met daarbij passende infiltratie of ulceratie
- T₃ tumor niet groter dan de halve tong of tumor met uitbreiding in omgeving
- T₄ tumor groter dan de halve tong
- N₁ kleine, beweeglijke, unilaterale, operabele lymfomen
- N₂ tot olijfgrote, beweeglijke, unilaterale of bilaterale operabele lymfomen
- N₃ massieve metastasering in lymfklieren, onbeweeglijk, uni- of bilateraal, inoperabel

Sedert Richards hebben onder andere de volgende auteurs hun resultaten middels een zelf ontworpen stadiumindeling gepubliceerd: Sharp en Spickerman (1947), Harnett (1947), Jacobsson (1948), Garland en Sisson (1950), Cade (1957), Dargent c.s. (1958), Monaco (1962) en Frazell c.s. (1962).

Meer dan een oppervlakkige vergelijking van eindresultaten is alleen mogelijk, wanneer men retrospectief de eigen patienten groepeert volgens de zeer uiteenlopende criteria van bovenbeschreven auteurs. Dit is slechts in uitzonderingsgevallen zinvol.

De Union Internationale Contre le Cancer (U.I.C.C.) heeft, op basis van het werk dat dienaangaande reeds was verricht door de „WHO sub-committee on the Registration of Cases of Cancer as well as their Statistical Presentation” (WHO Technical Report Series, No. 53, July, 1952), getracht in deze chaos orde te scheppen. Een U.I.C.C.-commissie, onder voorzitterschap van P. Denoix, bestudeert sedert 1954 de problemen van tumorklassifikatie en het publiceren van eindresultaten. Voor het carcinoom van de tong wordt de volgende klassifikatie voorgesteld (Denoix 1963, Hoopes 1969):

T *Primaire Tumor*

- T₁ tumor 2 cm of kleiner in zijn grootste afmeting, strikt oppervlakkig of exofytisch
- T₂ tumor 2 cm of kleiner in zijn grootste afmeting, met minimale infiltratie in de diepte
- T₃ tumor meer dan 2 cm in zijn grootste afmeting of tumor met diepe infiltratie, ongeacht zijn afmeting
- T₄ tumor die complete fixatie van de tong geeft of zich uitbreidt in meer dan één van de omgevende structuren

N Regionale lymfklieren

N₀ geen palpabele lymfomen

N₁ beweeglijke homolaterale lymfomen

N₂ beweeglijke heterolaterale of bilaterale lymfomen

N₃ gefixeerde homolaterale of bilaterale lymfomen

M Metastasen op afstand

M₀ niet aantoonbare metastasen op afstand

M₁ metastasen op afstand

In de U.I.C.C. klassifikatie van de tumor zijn zowel de criteria tumor-grootte en -groeiwijze (infiltratie) als uitbreiding in omgevende structuren verwerkt.

In het hiernavolgende zullen de diverse aspecten van locale tumor-groei, lymfogene en hematogene metastasering nader worden toege-licht. Daarna zal voor de gehele patientenserie de TNM-stadium-indeling volgens de U.I.C.C. worden gegeven.

3 Gegevens over de tumor

3.1 Localisatie

Het centrum van de tumor is bepalend voor het benoemen van de localisatie. Men kan de localisatie verdelen naar localisaties links, rechts en mediaan. Tot de mediane localisatie worden dan gerekend de localisaties dorsaal, ventraal, tongpunt en gehele tong. Van de 366 patienten met bekende localisatie was de links : rechts : mediaan-verdeling = 39 : 46 : 15. De door Flamant c.s. (1964) waargenomen significant hogere frekwentie links wordt derhalve in dit onderzoek niet bevestigd.

Tabel 10 De localisatie van de tumor.

Localisatie	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal	
	aantal	aantal	aantal	procent
Rand achter	140	89	229	62
Rand voor	23	30	53	14
Halve tong	15	16	31	8
Gehele tong	7	9	16	4
Dorsaal	11	6	17	5
Ventraal	11	5	16	4
Tongpunt	3	1	4	1
Onbekend	1	2	3	1
Totaal	211	158	369	

De meest voorkomende localisatie blijkt de tongrand te zijn. In 62% der gevallen was de localisatie het deel van de tongrand, dat grenst aan de tongbasis. Zowel Erich c.s. (1959) als Flamant c.s. (1964) vermeldten randlocalisaties in 77% van grote series carcinoom van het voorste twee-derde deel van de tong.

3.2 Uitbreiding in de omgeving

Naar de U.I.C.C. criteria kan men in de mondholte de volgende structuren onderscheiden: wangepitheel, gingiva, palatum durum, mondbodem en tong. Met tong wordt dan uitsluitend het voorste twee-derde deel van de tong bedoeld (Denoix 1963). De tongbasis behoort volgens U.I.C.C. criteria niet tot de localisatie cavum oris, maar tot de oropharynx.

Het voorste twee-derde deel van de tong wordt aan de dorsale zijde begrensd door de oropharynx-voorwand (tongbasis) en aan de zijkanten door de mondbodem. De frekwentie van tumoruitbreiding in deze aangrenzende structuren was als volgt:

Tabel 11 De tumor-uitbreiding in aangrenzende structuren. De frekwentie is in A.V.L. en R.R.T.I. dezelfde

Tumor uitbreiding	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal	
	aantal	aantal	aantal	procent
Uitbreiding onbekend	7	5	12	3
Geen uitbreiding	128	103	231	63
Tongbasis	22	13	35	9
Mondbodem	21	14	35	9
Tongbasis en mondbodem	33	23	56	15
Totaal	211	158	369	

Behalve uitbreiding in aangrenzende structuren bestond bij zeer grote tumoren soms nog verder gaande infiltratieve groei; 12 maal in de oropharynx-zijwand (tonsil), 11 maal in de gingiva mandibularis, 6 maal in de mandibula en 1 maal in de epiglottis.

Bij 126/357 = 33% der patienten bleek de tumor over te grijpen op aangrenzende structuren. Erich c.s. (1959) en Frazell c.s. (1962) beschreven 31% respectievelijk 30% uitbreiding bij carcinomen van het voorste twee-derde deel van de tong.

3.3 Grootte

Voor beschrijving van de tumorgrootte wordt hier gebruik gemaakt van de T-klassifikatie volgens de U.I.C.C. methode (zie Hoofdstuk III : 2).

Tabel 12 Tumor-grootte volgens U.I.C.C.-klassifikatie. De verschillen tussen A.V.L. en R.R.T.I. zijn niet significant ($X^2 = 3.69$)

T-klassifikatie volgens U.I.C.C.	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
T ₁	42	20	40	25	82	22
T ₂	36	17	17	11	53	14
T ₃	80	38	60	38	140	38
T ₄	42	20	31	20	73	20
Onbekend	11	5	10	6	21	6
Totaal	211	100	158	100	369	100

In deze beschrijving zijn primaire en secundaire gevallen bij elkaar genomen. Het grootste aantal patiënten met onbekende tumorgrootte werd gevonden in de groep secundaire patiënten. De verhouding in T₁₋₄ groepen was echter ook verschillend voor de primaire en secundaire groep.

Tabel 13 Tumorgrootte volgens U.I.C.C. klassifikatie. De verschillen tussen de primaire en secundaire groep zijn significant ($X^2 = 16.52$)

T-klassifikatie volgens U.I.C.C.	Primair		Secundair		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
T ₁	66	21	16	31	82	22
T ₂	48	15	5	10	53	14
T ₃	130	41	10	20	140	38
T ₄	72	23	1	2	73	20
Onbekend	2	1	19	37	21	6
Totaal	318		51	100	369	100

3.4 Groeiwijze

Het macroscopisch beeld van tongcarcinoom kan sterk verschillend zijn. Meestal manifesteert het carcinoom zich in de vorm van een ulcus, met opgeworpen rand en meer of minder infiltratieve groei in de omgeving. Er zijn echter ook carcinomen, waarbij het bedekkende epitheel niet of nauwelijks onderbroken is, maar subepitheliaal uitgebreide infiltratieve groei bestaat. Minder vaak ziet men een exofytische, papillomateuze tumor, waarbij de infiltratieve groei als regel beperkt is. Soms bestaat het beeld van een verdikte leukoplakie, waarbij de infiltratieve groei eveneens beperkt is, maar vaker een groot tumoroppervlak bestaat. Zeldzaam is tenslotte het beeld van een in hoofdzaak necrotiserend gezwel, waarbij infiltratieve groei weer duidelijk aanwezig is.

Bij 296 patienten bestond één duidelijk groeibeeld, als hierboven omschreven. Bij 10 patienten was de groeiwijze onbekend. Combinaties van verschillende groeiwijzen werden gezien bij 63 van de 369 patienten (17%).

In tabel 14 zijn de groeiwijzen beschreven. De combinaties van groeiwijzen zijn benoemd naar de voor de prognose meest ongunstige verschijningsvorm en vervolgens in tabel 14 opgenomen. Tot de, voor de prognose gunstige, oppervlakkig groeiende tumoren zijn de volgende groeiwijzen gerekend: exofytisch, onrustige leukoplakie en een combinatie van deze twee. Als infiltratief groeiend worden beschouwd: ulcus, subepitheliale groei en necrotiserende tumorgroei.

Tabel 14 Groeiwijze van de tumoren.

Groeiwijze	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal	
	aantal	aantal	aantal	procent
Onbekend	5	5	10	3
Ulcus	106	54	160	43
Subepitheliaal	60	49	109	30
Necrotiserend	1	4	5	1
Exofytisch	20	24	44	12
Leukoplakie	19	21	40	11
Exof. + leukoplakie	0	1	1	0
Totaal	211	158	369	100

Infiltratieve groei kwam in het A.V.L. en het R.R.T.I. voor in 81% respectievelijk 70% der gevallen. Dit verschil is significant ($X^2=6.02$). De overeenkomst in vrijwel alle andere tumorkenmerken doet echter veronderstellen, dat het hier gevonden verschil wordt veroorzaakt door een iets uiteenlopende interpretatie der klinische beelden.

4 *Gegevens over de lymfogene uitzaaiing*

4.1 Het voorkomen bij het begin van de behandeling

Het voorkomen van lymfogene uitzaaiing wordt hier weergegeven overeenkomstig de N-klassifikatie van de U.I.C.C. (zie Hoofdstuk III: 2). Het betreft hier uitsluitend klinisch-palpatoire bevindingen, zoals deze gedocumenteerd zijn op de datum van het begin van de behandeling. Later verkregen histologische bevindingen mogen geen invloed uitoefenen op deze klinische klassificatie (Denoix 1963).

Tabel 15 Het voorkomen van lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling. De verschillen tussen A.V.L. en R.R.T.I. zijn niet significant ($X^2 = 0.96$)

N-klassifikatie volgens U.I.C.C.	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
N ₀	172	81	129	82	301	82
N ₁	21	10	13	8	34	9
N ₂	2	1	2	1	4	1
N ₃	14	7	14	9	28	8
Onbekend	2	1	0	0	2	1
Totaal	211	100	158	100	369	

Lymfogene uitzaaiing kwam bij secundaire gevallen minder vaak voor dan bij primaire gevallen.

Tabel 16 Het voorkomen van lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling. De verschillen tussen de primaire en de secundaire groep zijn significant ($X^2 = 8.42$)

N-klassifikatie volgens U.I.C.C.	Primair		Secundair		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
N ₀	252	79	49	96	301	82
N ₁	32	10	2	4	34	9
N ₂	4	1	0	0	4	1
N ₃	28	9	0	0	28	8
Onbekend	2	1	0	0	2	1
Totaal	318	100	51	100	369	

Palpabele lymfomen werden dus slechts bij 18% der patienten gevonden. Dit percentage is gunstiger dan door anderen wordt opgegeven bij grote series carcinomen van het voorste twee-derde deel van de tong. Gibbel c.s. (1949) meldden 50%, Alsos (1958) 28%, Erich c.s. (1959) 23%, Frazell c.s. (1962) 23% en Harrold (1969) 31%.

4.2 Het voorkomen en het tijdstip van optreden tijdens de follow-up

Bij het begin van de behandeling waren bij 301 (82%) patienten geen lymfogene uitzaaiingen voelbaar. Bij meer dan de helft van hen zouden echter tijdens de follow-up alsnog regionale metastasen tevoorschijn komen.

Tabel 17 Het voorkomen van lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling en tijdens de follow-up. De verschillen tussen A.V.L. en R.R.T.I. zijn niet significant ($X^2 = 1.72$)

	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Bij begin beh.pos.	37	18	29	18	66	18
Tijdens follow-up pos.	100	47	64	41	164	44
Nimmer pos.	72	34	65	41	137	37
Onbekend	2	1	0	0	2	1
Totaal	211	100	158	100	369	100

Het aantal patiënten met lymfogene metastasering tijdens de follow-up is buitengewoon hoog. Aan dit verschijnsel is in na-onderzoeken onvoldoende aandacht besteed. Frazell c.s. (1962) publiceerden een frekwentie van 51%, maar bij hun onderzoek was de localisatie tongbasis inbegrepen.

Het tijdstip, waarop tijdens de follow-up lymfogene metastasering optrad, werd voor ieder geval gecodeerd in maanden vanaf de datum van eerste behandeling. Deze „metastase-vrije tijden” geven in een cumulatieve verdeling het volgende beeld (fig. 3).

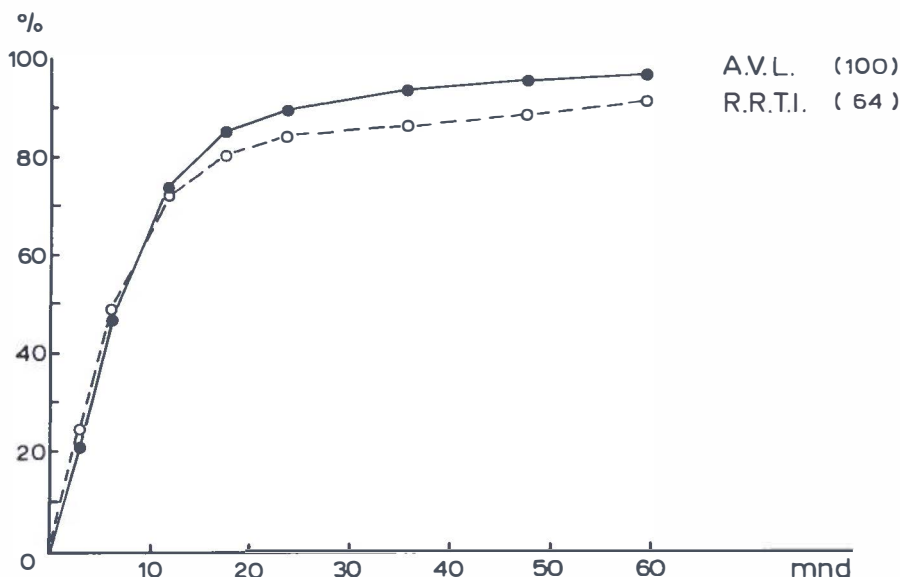


Fig. 3 Het tijdstip waarop tijdens de follow-up lymfogene metastasering werd waargenomen. Cumulatieve verdeling der metastase-vrije tijden. De betekenis van deze grafiek wordt in hoofdstuk VII besproken.

4.3 Localisatie, aantal, grootte en fixatie der lymfomen

Het totale aantal patienten bij wie zich ooit lymfogene uitzaaiing klinisch manifesteerde bedroeg 230 (62%), waarvan 66 maal (18%) bij het begin van de behandeling en 164 maal (44%) tijdens de follow-up. De kans op heterolaterale of dubbelzijdige uitzaaiing is af te lezen uit tabel 18.

Tabel 18 Localisatie der lymfogene uitzaaiingen bij het begin van de behandeling.

	Aantal	Procent
Homolateraal	52	79
Dubbelzijdig	13	20
Heterolateraal	1	1
Totaal	66	100

Van de patienten met homolaterale metastasering bij het begin van de behandeling zou een aantal tijdens de follow-up ook nog heterolaterale uitzaaiing krijgen. Het weergeven van localisaties als hierboven voor metastasering tijdens de follow-up is derhalve onmogelijk. Wanneer men echter de lymfogene uitzaaiing beoordeelt aan het einde van de follow-up, blijken van de 230 patienten met lymfogene uitzaaiing 163 uitsluitend homolaterale uitzaaiing gehad te hebben (71%). Bij 66 patienten was dubbelzijdige metastasering opgetreden, al dan niet gelijktijdig (29%) en bij 1 patient (minder dan 1%) uitsluitend heterolaterale metastasering.

De localisatie wordt door Erich c.s. opgegeven als volgt: homolateraal 87%, dubbelzijdig 9%, heterolateraal 4%; dit materiaal betreft zowel uitzaaiingen bij het begin van de behandeling als tijdens de follow-up. Uitsluitend voor metastasering bij het begin van de behandeling, eveneens voor voorste twee-derde-deel-tumoren, geven Frazell c.s. (1962) aantallen van 81% homolateraal, 17% dubbelzijdig en 2% heterolateraal.

Behalve volgens een verdeling homo- of heterolateraal kan men de lymfomen beschrijven naar de plaats van de lymfklierstations in de hals: submentaal, submandibulair, retromandibulair (hoog langs de vena jugularis interna), ter plaatse van het hyoid (halverwege de vena jugularis interna), ter plaatse van de schildklier (laag langs de vena jugularis interna), supraclaviculair en in de achterste halsdriehoek. De frekwentie van deze localisaties wordt gegeven in figuur 4.

Larson c.s. (1965) deden experimentele en klinische lymfografieën van de tong en vonden dat de eerste stations retro- en submandibulair waren gelegen. Heterolaterale vulling met contrast werd vooral ver-

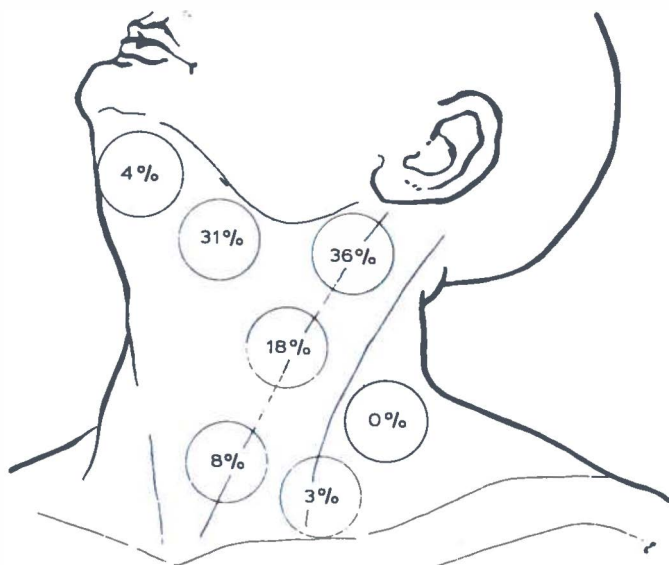


Fig. 4 Localisaties van alle lymfomen bij carcinoom van het voorste twee-derde deel van de tong.

kregen bij obstructie (experimenteel, of klinisch door carcinoom) aan de homolaterale zijde.

Van de gevallen waarbij metastasering werd gevonden werd in 57% slechts één lymfoom gevoeld en in 43% der gevallen meer dan één. Bij het begin van de behandeling was de verhouding solitair : multiple = 40 : 60 en bij metastasering tijdens de follow-up 65 : 35.

De grootte der lymfomen werd zelden in een objectieve maat tot uitdrukking gebracht. Interpretatie van de beschreven gegevens zou een schijn-exactheid opleveren en wordt hier derhalve achterwege gelaten.

Fixatie van de lymfomen aan omgevende structuren werd helaas maar al te vaak gevonden. Voor de totale groep was de verhouding geen fixatie : wel fixatie = 64 : 36. Bij het begin van de behandeling was de verhouding geen fixatie : wel fixatie = 53 : 47 en tijdens de follow-up 68 : 32. Hoewel dus tijdens de follow-up iets minder vaak fixatie van lymfomen werd gezien dan bij het begin van de behandeling is het aantal van 32% teleurstellend. In hoofdstuk IX wordt hierop nader ingegaan.

Meestal bestond fixatie aan onderliggende structuren (60%). Veel minder vaak werd fixatie gezien aan de musculus sternocleidomastoideus (10%), mandibula (3%) en huid (1%). Bij de overblijvende 26% der patienten bestond fixatie aan twee of meer structuren, zoals onderlaag + musculus sternocleidomastoideus (11%), onderlaag +

huid (5%), onderlaag + huid + mandibula (4%), onderlaag + huid + mandibula + musculus sternocleidomastoideus (3%), onderlaag + mandibula (2%) en musculus sternocleidomastoideus + mandibula (1%).

5 Gegevens over de hematogene uitzaaiing

5.1 Het voorkomen bij het begin van de behandeling

Klinisch waarneembare, of met aanvullend onderzoek aantoonbare metastasen op afstand zijn bij het begin van de behandeling uitermate zeldzaam.

Tabel 19 Het voorkomen van metastasering op afstand in A.V.L. en R.R.T.I.

M-klassifikatie volgens U.I.C.C.	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
M ₀	211	100	156	99	367	99.5
M ₁	0	0	2	1	2	0.5
Totaal	211	100	158	100	369	100

De frekwentie is dermate laag, dat vrijwel niemand het de moeite waard vindt er aandacht aan te besteden. Dargent (1958) noemt een aantal van 1.2% metastasen op afstand bij het begin van de behandeling.

Tabel 20 Het voorkomen van metastasering op afstand bij primaire en secundaire gevallen.

M-klassifikatie volgens U.I.C.C.	Primair		Secundair		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
M ₀	316	99.4	51	100	367	99.5
M ₁	2	0.6	0	0	2	0.5
Totaal	318	100	51	100	369	100

5.2 Het voorkomen en het tijdstip van optreden tijdens de follow-up

Metastasering op afstand werd tijdens de follow-up waargenomen bij 39 patienten, waarvan 28 uit de Amsterdamse en 11 uit de Rotterdamse kliniek. Het totale aantal patienten met bewezen metastasering op afstand bedroeg derhalve 41 (11%). Bij 39 van deze 41 patienten waren de uitzaaiingen klinisch gediagnostiseerd, bij de overige 2 werden ze bij obductie ontdekt.

Men kan zich afvragen of de frekwentie van hematogene uitzaaiing in werkelijkheid niet hoger is. Het obductiepercentage van deze patiëntenserie is laag, nl. 19 van 223 = 9%. Bij deze 19 obducties waren 8 gevallen met reeds klinisch bekende metastasering op afstand. Bij de overige 11 werd echter 2 maal metastasering op afstand gevonden!

Ju (1964) beschreef een grote serie obducties bij patienten, die waren overleden tengevolge van carcinomen in het hoofdhalssbeleid (uitgezonderd schildkliercarcinoom, huidcarcinoom en maligne melanoom). Van deze overledenen was in 13.6% der gevallen reeds metastasering op afstand bekend. Na obductie steeg het percentage echter tot 52%. Gowen c.s. (1963) vonden bij een soortgelijk onderzoek zelfs in 57% der gevallen metastasering op afstand. De onderzoeken van Ju en Gowen zijn niet met onze gegevens te vergelijken, aangezien het obductiepercentage door deze auteurs niet werd vermeld. Men kan echter veronderstellen dat metastasering op afstand vaker zal worden waargenomen naarmate de kans op locale en regionale genezing toeneemt.

In figuur 5 worden de „metastase-vrije tijden”, in casu de tijden tussen de datum van eerste behandeling en de datum waarop hematogene metastasen werden ontdekt, in cumulatieve verdeling uitgezet.

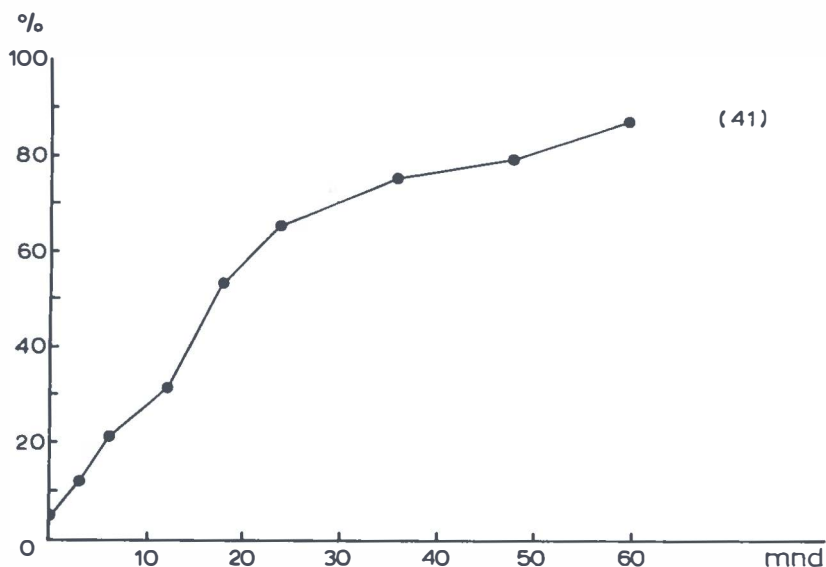


Fig. 5 Cumulatieve verdeling van het tijdstip waarop metastasering op afstand tijdens de follow-up werd waargenomen.

5.3 Aantal en localisatie der uitzaaiingen

Bij 39 patiënten werd multiple metastasering op afstand gevonden en bij 2 was sprake van een solitaire metastase. De localisaties waren: long 49%, mediastinum 15%, lever 14%, skelet 12%, elders 10%. Dit komt vrij goed overeen met publikaties dienaangaande van Braund c.s. (1941), Gowen c.s. (1963) en Ju (1964).

6 *TNM-stadiumindeling volgens de U.I.C.C. methode*

Het TNM-systeem biedt mogelijkheden tot combinaties van de diverse graden van de drie samenstellende componenten T, N en M. Hierdoor kan een stadiumindeling tot stand komen. De mogelijkheid blijft echter open tot het wijzigen van deze stadiumindeling door hergroepering van de samenstellende delen (Denoix 1963). Een dergelijke groepering tot stadia, welke kan gelden voor alle mondholtcarcinomen, is de volgende (Hoopes 1969):

Stadium I	T ₁	N ₀	M ₀
Stadium II	T ₂	N ₀	M ₀
Stadium III	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
Stadium IV	Alle T ₄ gevallen		
	Alle N ₂ of N ₃ gevallen		
	Alle M ₁ gevallen		

Tabel 21 Stadiumindeling volgens U.I.C.C. De verschillen tussen A.V.L. en R.R.T.I. zijn niet significant ($X^2 = 4.11$)

U.I.C.C.-stadia	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Stadium I	40	19	38	24	78	21
Stadium II	34	16	15	10	49	13
Stadium III	77	37	59	37	136	37
Stadium IV	49	23	36	23	85	23
Niet in te delen	11	5	10	6	21	6
Totaal	211	100	158	100	369	100

De TNM-stadiumindelingen van de primaire en secundaire groep patiënten komen niet met elkaar overeen:

Tabel 22 Stadiumindeling volgens U.I.C.C. De verschillen tussen primaire en secundaire groep zijn significant ($X^2 = 19.12$)

U.I.C.C.-stadia	Primair		Secundair		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Stadium I	62	20	16	31	78	21
Stadium II	44	14	5	10	49	13
Stadium III	126	40	10	20	136	37
Stadium IV	84	26	1	2	85	23
Niet in te delen	2	1	19	37	21	6
Totaal	318		51	100	369	100

De behandeling en de directe resultaten

1 Inleiding

In de periode 1950-1964, waarover dit retrospectieve onderzoek zich uitstrekt, heerste in beide klinieken de opvatting dat men de behandeling van tumor en regionale metastasen gescheiden moest houden. Curatief bedoelde behandeling van tong en hals als één geheel – en bloc – werd nimmer toegepast, noch in de vorm van bestraling (volgens Jacobsson 1948, Berven 1950, Alsos 1958), noch in de vorm van chirurgie (gecombineerde of commando-operatie volgens Slaughter c.s. 1949, Ward c.s. 1951, Kremen 1951 en anderen).

Deze opvatting werd gemotiveerd door de veronderstelling, dat slechts een gering aantal patienten met zowel locale als regionale tumorgroei curatief te behandelen was. Deze veronderstelling blijkt juist te zijn geweest. Van de 66 patienten met lymfogene metastasen bij binnenkomst (tab. 15) bleven, na aftrek van 50 patienten met inoperabele lymfomen en/of T_4 -tumoren slechts 16 over. Slechts deze 16 patienten (5% van 369) zouden in aanmerking zijn gekomen voor één of andere vorm van curatief bedoelde en bloc-behandeling van tongcarcinoom en lymfkliermetastasen.

Bovendien stelde men zich in beide klinieken op het standpunt, dat er geen indicatie aanwijsbaar was voor zogenaamd „profylactische” of „electieve” behandeling van de hals, noch in de vorm van bestraling, noch in de vorm van halsklierdissectie (van Slooten en Buwalda 1963, Martin 1951). De argumenten pro en contra „profylactische” halsklierdissectie zijn daarbij uitvoerig uiteengezet. Kort samengevat waren er twee doorslaggevende argumenten tegen profylactische of electieve halsklierdissectie:

- a. om zeer weinigen te genezen moeten zeer velen een nutteloze, niet ongevaarlijke en cosmetisch ontsierende operatie ondergaan
- b. er zijn geen criteria bekend voor het bestaan van occulte lymfogene metastasering

De bovenbeschreven opvattingen maakten echter een zeer zorgvuldige en geregelde nacontrole van de patienten noodzakelijk, ten einde eventuele lymfogene metastasering in een zo vroeg mogelijk stadium te kunnen opsporen en behandelen. De controle moest in ervaren handen zijn en bij verzuim van controle moest de patient

onmiddellijk kunnen worden opgeroepen. In beide klinieken kon aan deze voorwaarden worden voldaan. Het stemt tot nadenken, dat desondanks 32% der patienten, die tijdens de follow-up halskliermetastasen kregen, met reeds gefixeerde lymfomen ter controle kwam (hoofdstuk III, 4.3).

Curatief bedoelde behandeling van de tumor werd, zowel in de Amsterdamse als de Rotterdamse kliniek, meestal gegeven in de vorm van implantatie met radiumnaalden (Cade 1957). In het A.V.L. werd de implantatieduur berekend volgens Paterson c.s. (1950); correctie van het implantaat werd vrijwel nimmer toegepast. In het R.R.T.I. werd, zonodig door correctie achteraf, een bijzonder homogene stralenverdeling binnen de tumor nagestreefd. Daartoe werden, met behulp van loodrecht op elkaar genomen röntgenfoto's, ruimtelijke reconstructies van de implantaten gemaakt. Mathematische berekening van de stralendosis, op verschillende punten binnen het implantaat, gaf daarna mogelijkheden tot gerichte correctie. De techniek van reconstructie werd ontwikkeld door Kaalen (Vaeth c.s. 1963).

De minimum exposie binnen het implantatie volume bedroeg gemiddeld 7000 R, minimaal 5000 R en maximaal – uitsluitend bij kleine tumoren – 9000 R.

In de laatste jaren van de periode 1950-1964 werden de tumoren in de Amsterdamse kliniek vaker chirurgisch behandeld, in de veronderstelling dat dat daardoor minder vaak locale recidieven zouden optreden (Horree 1964). Aanvankelijk werd vooral scherpe excisie, later meestal diathermische coagulatie en excisie toegepast. Daarbij werd steeds gestreefd naar microscopisch vrije sneevlakken, waartoe soms durante operatione vriescoupes werden beoordeeld en steeds postoperatief het verwijderde preparaat in meerdere coupes werd nagekeken. Wanneer de sneevlakken niet vrij van tumor bleken te zijn werd aanvullende behandeling gegeven, meestal in de vorm van bestraling.

Voor palliatieve behandeling van de tumor werd steeds gebruik gemaakt van bestraling, waarbij in de laatste jaren megavolt-therapie de voorkeur kreeg.

De curatief bedoelde behandeling van lymfogene metastasen bestond in de eerste jaren van de periode 1950-1964 nog uit partiele klierdissecties, bestralingen en radiumimplantaties. Al spoedig daarna werden uitsluitend radicale halsklierdissecties verricht, maar alleen indien men meende de primaire tumor curatief te kunnen behandelen of wanneer dit reeds was geschied. Voorbestraling of nabestraling werden slechts op klinische indicatie gegeven.

2 Behandeling van de tumor

2.1 Het doel van de behandeling

Wanneer niet tot abstinentie werd besloten kan het doel van behandeling palliatie of curatie zijn geweest. Soms was het doel van de behandeling niet in de ziektegeschiedenis beschreven. De toegepaste behandeling, in casu de aard van de operatie of de dosis van bestraling, maakte dan echter duidelijk wat de bedoeling van de behandeling was geweest.

Tabel 23 Het doel van behandeling van de tumor. Het verschil tussen beide klinieken is niet significant ($X^2 = 1.32$).

	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Abstinentie	8	4	3	2	11	3
Palliatie	17	8	11	7	28	8
Curatie	186	88	144	91	330	89
Totaal	211	100	158	100	369	100

In tabel 23 werd geen onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire patiënten. Bij de secundaire gevallen was het doel van de behandeling echter vergelijkbaar nl. abstinentie 0%, palliatie 2% en curatie 98%.

De redenen tot abstinentie waren: uitgebreide tumorgroei (T_4 -gevallen) 6 maal, behandeling geweigerd 3 maal, overleden terwijl patient op de opnamelijst stond 2 maal (1 maal een apoplexie, 1 maal doodsoorzaak onbekend). Van deze 11 patiënten hadden 8 een T_4 -tumor.

Van de 28 patiënten waarvoor alleen palliatieve therapie werd gegeven hadden 26 een T_4 -tumor en hadden 12 patiënten tevens gefixeerde lymfogene metastasen. Bij de overige 2 patiënten bestond weliswaar een T_3 -tumor, maar werd uitsluitend wegens gefixeerde lymfomen tot palliatie besloten.

2.2 De wijze van behandeling

De wijze van behandeling zal apart worden beschreven voor curatief en palliatief bedoelde behandelingen.

Bij de curatief bedoelde behandelingen staat slechts éénmaal een gecombineerde operatie van tumor en lymfomen gecodeerd. Dit betrof echter geen commando-operatie, maar een excisie van tumor en submandibulaire klieren, en bloc.

In tabel 24 wordt de wijze van behandeling bij de primaire gevallen gegeven.

Tabel 24 De curatief bedoelde behandelingen van de tumor bij de primaire gevallen.

	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal
	aantal	aantal	aantal
<i>Radiotherapie:</i>			
radium met reconstructie	0	103	103
radium zonder reconstructie	90	8	98
mouflage	2	1	3
bestraling 200 kV	2	0	2
bestraling Co 60	0	3	3
<i>Chirurgische behandeling:</i>			
excisie	15	1	16
excisie T + N en bloc	1	0	1
coagulatie	15	1	16
diath. coagulatie en excisie	12	0	12
<i>Combinaties:</i>			
excisie en bestraling	19	1	20
bestraling en excisie	2	0	2
andere combinaties	4	0	4
Totaal	162	118	280

Bij de secundaire gevallen waren de gecombineerde behandelingen in de meerderheid.

Tabel 25 De curatief bedoelde behandelingen van de tumor bij de secundaire gevallen.

	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal
	aantal	aantal	aantal
<i>Radiotherapie:</i>			
radium met reconstructie	0	2	2
radium zonder reconstructie	3	1	4
mouflage	1	0	1
bestraling 200 kV	3	3	6
bestraling Co 60	0	0	0
<i>Chirurgische behandeling:</i>			
excisie	5	8	13
excisie T + N en bloc	0	0	0
coagulatie	0	1	1
diath. coagulatie en excisie	0	0	0
<i>Combinaties:</i>			
excisie en bestraling	9	9	18
bestraling en excisie	1	0	1
andere combinaties	2	2	4
Totaal	24	26	50

In tabel 26 zijn de gegevens van de tabellen 24 en 25 samengevat.

Tabel 26 De curatief bedoelde behandeling van de tumor bij alle gevallen.

	Primair				Secundair				Totaal	
	A.V.L.		R.R.T.I.		A.V.L.		R.R.T.I.			
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Radiotherapie	94	58	115	97	7	29	6	23	222	67
Chirurgische	43	27	2	2	5	21	9	35	59	18
behandeling	25	15	1	1	12	50	11	42	49	15
Combinaties										
Totaal	162	100	118	100	24	100	26	100	330	100

In het A.V.L. werd vaker chirurgische behandeling toegepast (primaire groep). De verwijzende specialisten waren vooral chirurgen (secundaire groep).

De palliatief-bedoelde behandelingen bestonden alle uit een vorm van bestraling.

Tabel 27 Palliatief bedoelde behandelingen van de tumor.

	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	prim.	sec.	prim.	sec.	aantal	procent
Radium met reconstructie	0	0	1	0	1	4
Bestraling 200 kV	10	1	9	0	20	71
Bestraling Co 60	6	0	1	0	7	25
Totaal	16	1	11	0	28	100

2.3 Complicaties na curatief bedoelde behandelingen

Complicaties kan men onderscheiden in vroege complicaties – bloeding, aspiratiepneumonie, fistel, overlijden als gevolg van de behandeling – en late complicaties – bestralingsnecrose, slik- en spraakklachten, pijn, trismus, speekselvloed –. De vroege complicaties zijn meestal gemakkelijk herkenbaar. Late complicaties moet men echter onderscheiden van klachten of afwijkingen als gevolg van lokaal recidief of lymfogene metastasering. Waar dienaangaande enige twijfel bestond werd de klacht niet als complicatie gecodeerd. Aangezien na chirurgische behandeling vaker vroege en na radiotherapie meer late en

andere complicaties optreden, worden de complicaties apart vermeld voor chirurgische behandeling, radiotherapie en gecombineerde behandeling.

Pijn wordt alleen als complicatie beschouwd, wanneer de klacht langdurig bestaat en niet gepaard gaat met bestralingsnecrose of stralenulcus.

Tabel 28 Complicaties na curatief bedoelde behandeling van 330 patienten. De complicaties werden waargenomen bij 48 patienten.

Complicaties	Rad. ther.	Chirurgie	Combinaties	Totaal
Bloeding	2	5	0	7
Aspiratiepneumonie	2	1	0	3
Dood na behandeling	0	0	0	0
Fistel	0	0	1	1
Necrose weke delen	3	0	0	3
Necrose mandibula	3	0	0	3
Stralenulcus tong	12	0	2	14
Slikklachten	1	0	0	1
Spraakstoornissen	0	0	0	0
Pijn in de tong	16	1	2	19
Trismus	0	0	0	0
Speekselvloed	1	0	0	1
Totaal	40	7	5	52

De mortaliteit na curatief bedoelde behandeling van de tumor was nihil. Cade (1957) had een mortaliteit van 2.6% bij een groot aantal patienten met tongcarcinoom, die vrijwel alle met radium waren behandeld. Hij vermeldde echter ook, dat de mortaliteit in de naoorlogse jaren tot vrijwel 0% was gedaald.

Bestralingsnecrose en stralenulcus werden bij 20 patienten gezien, waarvan 18 maal na radiotherapie alleen en 2 maal na een combinatie van radiotherapie en chirurgische behandeling. De frekwentie na bestraling alleen was $18/222 = 8\%$. Cade (1957) zag deze complicatie in 5.7% en Dargent (1958) in 6.5% der gevallen na radiumimplantaties. Jacobsson (1948) beschreef bij 29 van 277 = 10.5% der gevallen necrose, voornamelijk na teleradium. De helft van dit aantal waren gevallen van mandibulanecrose.

Pijn in de tong, als late klacht, werd vooral na radiotherapie gezien, nl. in $16/222 = 7\%$ der gevallen.

Het is merkwaardig, dat in de ziektegeschiedenissen nimmer iets werd vermeld over slik- of spraakstoornissen na partiele glossectomie. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is, dat zowel patient

als behandelend medicus de gevolgen van de chirurgische behandeling hadden aanvaard als een noodzakelijk kwaad en het niet nodig vonden er veel aandacht aan te besteden. Het spreekt echter vanzelf, dat een bemoeilijkte articulatie na partiele glossectomie gebruikelijk is. De slikfunctie herstelt zich echter meestal goed.

2.4 De frekwentie van lokaal recidief

Lokaal recidief na curatief bedoelde behandeling werd zeer vaak gezien.

Tabel 29 Frekwentie van lokaal recidief na curatief bedoelde behandeling. De verschillen tussen A.V.L. en R.R.T.I. zijn niet significant ($X^2 = 0.84$).

Lokaal recidief	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Geen lokaal recidief	105	56	74	51	179	54
Wel lokaal recidief	81	44	70	49	151	46
Totaal	186	100	144	100	330	100

In de groep secundaire patiënten was de frekwentie van lokaal recidief $29/50 = 58\%$; bij de primaire groep $122/280 = 43\%$. Dit verschil is niet significant ($X^2 = 3.55$).

Over de frekwentie van lokaal recidief is weinig bekend. Frazell c.s. (1962) hebben 30% lokale recidieven gezien na 400 (partiële) glossectomieën en 210 commando-operaties, uitgevoerd voor carcinomen van voorste twee-derde deel en tongbasis tesamen.

De mogelijke oorzaken van lokaal recidief komen in de hoofdstukken VII en VIII ter sprake.

2.5 Het vrije interval tussen behandeling en lokaal recidief

Lokaal recidief is een gebruikelijke benaming voor tumorgroei, die optreedt na een curatief bedoelde behandeling. Wanneer tussen behandeling en lokaal recidief een „ogenschijnlijk” vrij interval ligt spreekt men wel van „recurrence” en wanneer dit interval ontbreekt van „residual” tumorgroei. Niemand weet echter hoe lang dit vrije interval zou moeten zijn om te mogen spreken van „recurrence”. Bedoelt men een interval van enkele maanden of van enkele jaren? Veruit de meeste gevallen van lokaal recidief zullen toch wel uitgroei van een „residual” oftewel tumor-rest zijn. Is een „recurrence” dan een tweede, geheel nieuwe tumor (dubbelcarcinoom) en zou men deze tumor wellicht beter omschrijven met „re-occurrence”? Om hierover enige informatie te verkrijgen werd het vrije interval tussen behande-

ling en lokaal recidief vastgelegd in maanden na datum van behandeling.

Deze „lokaal recidief-vrije tijden” zijn uitgezet in een cumulatieve verdeling (fig. 6). Het blijkt dan dat een vrij interval groter dan 3 jaar weinig voorkomt, namelijk in minder dan 10% der gevallen; de curve loopt vanaf dit tijdstip vrijwel horizontaal. Op theoretische gronden zou men dus kunnen veronderstellen, dat lokale recidieven na b.v. 5 jaar geen uitgroei van „residual” tumor zijn, maar echte „re-occurrence”, d.w.z. nieuwe, tweede tumorgroei.

Zeer opvallend is de overeenkomst tussen de grafiek van lokaal recidief-vrije tijd (fig. 6) en die van lymfogene metastase-vrije tijd (fig. 3). Deze overeenkomst wordt in hoofdstuk VII besproken en blijkt niet toevallig te zijn.

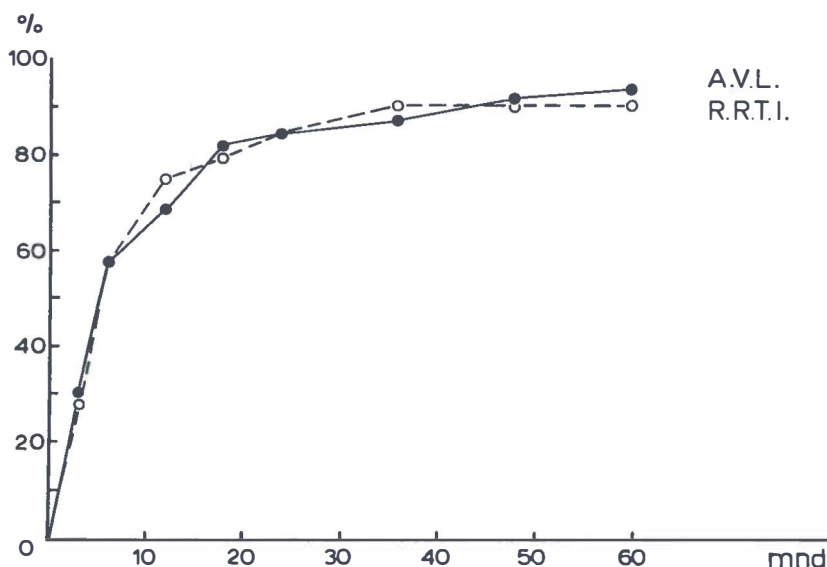


Fig. 6 Het vrije interval - „recidief-vrije-tijd” - tussen behandeling en lokaal recidief, uitgezet in cumulatieve verdeling.

Des Prez c.s. (1964) verrichtten na-onderzoek van 400 patienten, bij wie een commando-operatie was verricht wegens mondholtcarcinoom. De mislukkingen waren in 90% der gevallen te wijten aan lokaal recidief. Het lokaal recidief was in 50% der gevallen binnen een jaar en in 85% binnen 1.5 jaar manifest geworden. Deze percentages komen overeen met onze gegevens in fig. 6. Hieruit blijkt, dat lokale recidieven na radiotherapie niet later optreden dan na chirurgische behandeling.

3 *Behandeling van het lokaal recidief*

3.1 Het doel van de behandeling

De locale recidieven uit de groep secundaire patiënten werden behandeld in het A.V.L. en het R.R.T.I. Bij de bespreking van doel en wijze van behandeling kan de verdeling in een primaire en een secundaire groep dus vervallen.

Het is van belang te weten hoe de prognose is na behandeling van lokaal recidief. Men kan dit beoordelen aan de overlevingskansen (hoofdstuk VI), maar ook aan de plaatselijke genezingskansen. De eerste vraag is dan of men het lokaal recidief nog met curatieve bedoeling heeft kunnen behandelen.

Tabel 30 Het doel van de behandeling bij lokaal recidief.

Therapie-doel	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal	
	aantal	aantal	aantal	procent
Abstinentie	17	8	25	17
Palliatie	5	8	13	9
Curatie	59	54	113	75
Totaal	81	70	151	

Het percentage patiënten met lokaal recidief, dat nog een curatief bedoelde behandeling kreeg was 75%. Dit getal is zeer hoog, wanneer men in aanmerking neemt dat de prognose vrijwel steeds infaust is voor het lokaal recidief dat ontstaat na radicale chirurgische behandeling. Baker c.s. (1966) en Des Prez c.s. (1964) vermeldden namelijk, dat de behandeling van lokaal recidief na commando-operaties altijd neerkwam op abstinentie of palliatie. Daarbij werd echter niet vermeld in welke tumorstadia de commando-operaties werden verricht.

3.2 De wijze van behandeling

Iets meer dan de helft van alle patiënten met lokaal recidief werd chirurgisch behandeld. In het A.V.L. werd het lokaal recidief bij voorkeur chirurgisch behandeld. In het R.R.T.I. werd in gelijke frequentie radiotherapie en chirurgische behandeling toegepast (tabel 31).

3.3 Resultaten

Locale genezing werd bij 16/59 Amsterdamse en bij 24/54 Rotterdamse patiënten met lokaal recidief bereikt (geen significant verschil, $X^2 = 3.70$). Van de oorspronkelijke 151 patiënten met lokaal recidief zijn

Tabel 31 De curatief bedoelde behandelingen bij lokaal recidief

	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal
	aantal	aantal	aantal
<i>Radiotherapie:</i>			
radium met reconstructie	0	20	20
radium zonder reconstructie	8	1	9
mouflage	0	1	1
bestraling 200 kV	3	3	6
bestraling Co 60	1	2	3
<i>Chirurgische behandeling:</i>			
excisie	12	9	21
excisie T + N en bloc	0	1	1
coagulatie	27	16	43
diath. coagulatie en excisie	1	0	1
<i>Combinaties:</i>			
excisie en bestraling	6	1	7
bestraling en excisie	0	0	0
andere combinaties	1	0	1
Totaal	59	54	113

derhalve slechts $40 = 27\%$ lokaal genezen. Van de oorspronkelijke 330 curatieve bedoelingen eindigden tenslotte $179 + 40 = 219 = 66\%$ in plaatselijke genezing.

In hoofdstuk VIII zal het verband tussen lokaal recidief en behandeling verder worden besproken.

4 Behandeling van de lymfogene uitzaaiingen

4.1 Het doel van de behandeling

Het doel van de behandeling werd meestal in de ziektegeschiedenis beschreven zodra de lymfogene metastasering klinisch duidelijk was. Zoals reeds eerder gezegd werd nimmer „profylactische” of „electieve” behandeling van de „klinisch negatieve hals” uitgevoerd.

Lymfomen werden waargenomen bij 230 patienten, waarvan 66 maal bij het begin van de behandeling en 164 maal tijdens de follow-up (tabel 17, blz. 28). De localisatie der lymfomen was 163 maal homolateraal, 66 maal dubbelzijdig en 1 maal uitsluitend heterolateraal (hoofdstuk III, 4.3).

Dubbelzijdige metastasering kan gelijktijdig of niet gelijktijdig optreden. In beide gevallen kan het doel van de behandeling verschillend zijn voor homolaterale en heterolaterale zijde. Derhalve zijn voor dubbelzijdige metastasering de homolaterale en heterolaterale zijde

apart beschreven en gecodeerd, zodat het al dan niet gelijktijdig manifest worden niet meer terzake doet. De te bespreken serie betreft hier dus homolaterale en heterolaterale „metastaseringen”, waarvan het totale aantal 296 bedraagt, waargenomen bij 230 patienten.

Het observeren van lymfomen, waarvan de onderzoeker – nog – niet zeker weet of hier van metastasering sprake is, blijkt een aspect van bijzondere betekenis te zijn. Uit tabel 32 blijkt, dat er in 13% der gevallen niet onmiddellijk een beslissing werd genomen aangaande de behandeling.

Tabel 32 Het doel van de behandeling bij 296 „metastaseringen”, waargenomen bij 230 patienten. De frekwentie, waarin tot curatie werd besloten, verschilt niet tussen A.V.L. en R.R.T.I. ($X^2 = 4.03$).

	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Abstinentie	15	9	16	13	31	10
Palliatie	37	21	31	25	68	23
Curatie	101	58	57	47	158	53
(Observatie)	21	12	18	15	39	13
Totaal	174	100	122	100	296	

Bij 99 „metastaseringen” (34%) was slechts palliatieve therapie mogelijk of moest worden afgezien van behandeling. Uitsluitend bij patienten met lymfomen bij het begin van de behandeling bedroeg dit aantal $31/66 = 47\%$.

Redenen voor abstinentie of palliatie waren de volgende:

onbehandelbare regionale tumorgroei	34
onbehandelbare tumorgroei op de tong	18
metastasen op afstand	1
onbehandelbaar lokaal en regionair	31
metastasen op afstand en onbehandelbaar lokaal	1
metastasen op afstand en onbehandelbaar regionair	2
metastasen op afstand en onbehandelbaar loc. en reg.	2
dubbelcarcinoom	2
slechte algemene toestand	1
weigering van de patient	3
onduidelijk	4

Bij 39 „metastaseringen” werd tijdelijk geobserveerd, omdat de onderzoeker twijfelde aan de ware aard der lymfomen. Hoewel de observatie meestal kortdurend was, soms niet langer dan één week, waren de gevolgen desastreus. Aantal en grootte der lymfomen waren meestal

snel toegenomen en bij 28 van de 39 gevallen waren in de observatietijd gefixeerde metastasen ontstaan. Daardoor moest 2 maal tot abstinentie en 17 maal tot palliatie worden besloten. De overige 20 gevallen ondergingen nog een curatiepoging, waarvan echter 15 in regionair recidief resulteerden.

Dit resultaat bij „dubieuze” metastaseringen – 5/39 regionale genezingen – is nog slechter dan het resultaat bij „duidelijke” metastaseringen die met curatieve bedoeling behandeld werden.

4.2 De wijze van behandeling

Curatief en palliatief bedoelde behandelingen zullen apart worden beschreven. De verdeling in primaire en secundaire gevallen is niet relevant, omdat behandeling wegens lymfkliermetastaseringen nimmer elders plaatsvond. Een aantal gevallen, waarbij aanvankelijk werd geobserveerd maar later met curatieve bedoeling werd geopereerd – 20 maal – wordt bij de curatiepogingen besproken. Het totale aantal bedroeg derhalve $158 + 20 = 178$.

Tabel 33 Curatief bedoelde behandeling van de lymfogene uitzaaiingen.

	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal
	aantal	aantal	aantal
<i>Part. halsklierdissectie</i>	6	6	12
idem + voorbestraling	0	0	0
idem + nabestraling	8	7	15
idem + voor- en nabestr.	0	0	0
<i>Radic. halsklierdissectie</i>	29	18	47
idem + voorbestraling	0	4	4
idem + nabestraling	59	10	69
idem + voor- en nabestr.	0	1	1
<i>Bestraling</i>	8	14	22
Radiumimplantatie	0	2	2
<i>Andere</i>	1	5	6
Totaal	111	67	178

De wijze van behandeling blijkt duidelijk te verschillen in A.V.L. en R.R.T.I. In laatstgenoemde kliniek werd vaker radiotherapie toegepast en naar verhouding minder vaak radicale halsklierdissectie.

De palliatief bedoelde behandeling bestond vrijwel steeds uit bestraling; in de laatste jaren werd de voorkeur gegeven aan megavolttherapie. Bij 3 patienten werd locale klierexstirpatie verricht, bij 1

Tabel 34 Curatief bedoelde behandeling van de lymfogene uitzaaiingen.

	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Part. halsklierdissectie	14	13	13	19	27	15
Radic. halsklierdissectie	88	79	33	49	121	68
Bestraling	8	7	16	24	24	14
Andere	1	1	5	7	6	3
Totaal	111	100	67		178	100

patient een poging tot radicale klierdissectie en bij 2 patienten een eenvoudige implantatie met radiumnaalden.

4.3 Histologisch onderzoek der lymfomen

Histologisch onderzoek van de lymfomen vond niet altijd plaats. Bij vrijwel alle gevallen waarin op klinische gronden de metastasen inoperabel werden geacht, werd zonder verdere diagnostiek tot palliatieve bestraling besloten. Bij het merendeel van deze gevallen werd de diagnose echter door het klinische beloop bevestigd; tegenomen regionale tumorgroei werd daarbij steeds als doodsoorzaak opgegeven.

De twee gevallen van dubieuze metastasering betroffen een patiente (A 103), bij wie drie maanden na behandeling van de tong dubbelzijdig multipele lymfomen ontstonden. Na conventionele bestraling (200 kV) verdwenen de lymfomen snel en definitief. Histologisch onderzoek

Tabel 34a Histologisch onderzoek der lymfomen.

	A.V.L.	R.R.T.I.	Totaal	
	aantal	aantal	aantal	procent
<i>Microsc. onderzoek verricht:</i>				
carcinoom	101	53	154	52
banale ontsteking	8	6	14	5
tuberculose	1	0	1	0
<i>Geen microsc. onderzoek:</i>				
klinisch zeker carcinoom	62	63	125	42
klinisch dubieus carcinoom	2	0	2	1
Totaal	174	122	296	100

van de lymfomen werd niet verricht. Aangezien de genezingskansen na bestraling zeer slecht zijn (tabel 82, blz. 112) is het waarschijnlijk, dat hier een banale lymfadenitis in het spel is geweest.

Het aantal vals-positieve (klinisch maligne, histologisch benigne) lymfomen bedroeg $15/169 = 11\%$ (tabel 34a). Dit percentage is iets lager dan andere auteurs opgeven. Beahrs c.s. (1959) vonden 17.5% vals-positieve uitslagen, Dargent (1958) 20% en Erich c.s. (1959) 16% na therapeutische klierdissectie bij tongcarcinoom. Southwick c.s. (1960) vonden zelfs 30% vals-positieve „metastaseringen” bij mondholtecarcinomen.

Begrijpelijkwijjs kan het voor de chirurg een teleurstelling betekenen, wanneer blijkt dat hij een radicale operatie voor niets heeft verricht. Hij heeft immers de patient beroofd van zijn tumor-„filter”, hetgeen een grotere kans op heterolaterale of bizar verlopende lymfogene uitzaaiing geeft (Larson c.s. 1965). Wellicht schuilt hierin de verklaring voor een zekere terughoudendheid, die blijkt uit het observeren van een aantal patienten met lymfomen, waarvan de maligne aard niet met zekerheid vaststond. Door sommigen is daarom wel voorgesteld, in deze gevallen een diagnostische klierpunctie te verrichten. Aan deze handeling kleeft echter het bezwaar, dat een met tumorcellen gecontamineerd steekkanaal kan ontstaan. Bij een eventueel volgende klierdissectie moet dit steekkanaal daarom in toto worden verwijderd, uiteraard en bloc met het halsklierdissectie preparaat. Wanneer er een indicatie voor diagnostische klierpunctie (cytologie) wordt gesteld, mag deze punctie daarom alleen worden uitgevoerd door degene, die de eventueel aansluitende operatie zal verrichten. Men kan echter het risico van punctie vermijden, door bij twijfel aan de aard der lymfomen een kortdurende (5 dagen) kuur met antibiotica te geven. Wanneer de lymfomen daarop niet kleiner zijn geworden, dient men de diagnose lymfogene metastasering te stellen en de patient onmiddellijk op te nemen voor behandeling.

4.4 Complicaties na curatief bedoelde behandelingen

Bij het beoordelen van de complicaties na behandeling van halsklier-metastasen, moet men trachten onderscheid te maken tussen gevolgen van de behandeling en klachten of afwijkingen als gevolg van regionair recidief.

Wanneer pijnklachten, slikklachten, fistels en weke delen-necrose beschreven zijn bij regionair recidief, zijn deze te beschouwen als een gevolg van het recidief en niet als een gevolg van de behandeling.

De in tabel 35 beschreven complicaties werden waargenomen bij 25 patienten. Combinaties kwamen 7 maal voor, namelijk bloeding en overlijden 3 maal, aspiratie en overlijden 1 maal, fistel en necrose 2 maal, pijn en slikklachten 1 maal.

Tabel 35 Complicaties na 178 curatief bedoelde behandelingen wegens lymfogene metastasering.

Complicaties	Partiële dissectie	Radicale dissectie	Bestra- ling	Andere	Totaal
Bloeding		5			5
Aspiratiepneumonie		3			3
Dood door behandeling		8			8
Fistel	1	1			2
Necrose weke delen	1	1			2
Slikklachten			1		1
Schouderklachten	1	4		1	6
Pijn aan de hals		4	1		5
Totaal	3	26	2	1	32

De mortaliteit na radicale halsklierdissectie bedroeg $8/121 = 7\%$. Mac Comb (1968) beschreef een grote serie halsklierdissecties met een operatiemortaliteit van 3.2% . Hierbij bedroeg het percentage zonder bestraling 1.5% , met bestraling steeg de mortaliteit tot 6.6% .

Barclay c.s. (1951) gaven een mortaliteitspercentage van 3.1% , maar dit percentage was ongunstig beïnvloed, doordat een aantal dissecties als onderdeel van een commando-operatie was uitgevoerd.

Zowel in het A.V.L. als het R.R.T.I. werd met iets verschillende frekwentie voor- en/of nabestraling gegeven bij in totaal 61% van het aantal radicale klierdissecties. Er bestond een wisselende indicatiestelling tot voor- en nabestraling terwijl de techniek, de veldgrootte en de stralendosis eveneens vele verschillen te zien gaven. Het is derhalve onmogelijk de voor- en/of nadelen van voor- en/of nabestraling afzonderlijk te beoordelen. De oorzaken van het overlijden na de behandeling der lymfogene uitzaaiingen (tabel 35) waren als volgt. Bloeding was driemaal doodsoorzaak (één patient was nabestraald) aspiratiepneumonie was éénmaal doodsoorzaak (patient was nabestraald), locale tumorgroei was éénmaal doodsoorzaak (patient was nabestraald), hartstilstand durante operatione kwam tweemaal voor (patienten waren niet voorbestraald) en bij één patient was de doodsoorzaak onduidelijk (patient was nabestraald).

Ewing en Martin (1952) verrichten een na-onderzoek bij 100 patienten die een radicale halsklierdissectie hadden ondergaan. Bij alle patienten was tijdens de operatie de nervus accessorius opgeofferd. Een „hanging-shoulder” bestond bij 55% van het aantal patienten, terwijl bij 14% een abductiebeperking aanwezig was. Schouderklachten, vooral bij heffend werk, werden door 42% van het aantal patienten aangegeven. Bovengenoemde afwijkingen waren

door de patienten volledig geaccepteerd. Dit laatste verklaart waarschijnlijk het lage percentage schouderklachten in tabel 35. Ballantyne c.s. (1966) publiceerden hun eerste ervaringen met durante operatione uitgevoerde overbrugging van het defect in de nervus accessorius met behulp van de nervus auricularis magnus. Hoaglund c.s. (1966) adviseren bij hardnekkige klachten als gevolg van een „hanging-shoulder” een scapula-stabiliserende operatie te verrichten. Ook hiervan zijn de resultaten op langere duur nog niet bekend. Eenstemmigheid bestaat echter over het advies alle patienten na radicale halsklierdissectie fysiotherapie voor te schrijven, ter voorkoming van schouderklachten.

4.5 De frekwentie van regionair recidief

De frekwentie van recidief tumorgroei aan de hals blijkt zeer hoog te zijn geweest.

Tabel 36 De frekwentie van regionair recidief na curatief bedoelde behandeling. Het verschil tussen A.V.L. en R.R.T.I. is niet significant ($X^2 = 2,51$)

	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Geen recidief	60	54	28	42	88	49
Wel recidief	51	46	39	58	90	51
Totaal	111	100	67	100	178	100

Het verband tussen wijze van behandeling en de frekwentie van regionair recidief zal in hoofdstuk VIII worden besproken.

4.6 Het vrije interval tussen behandeling en regionair recidief

Het merendeel der regionale recidieven werd manifest binnen het eerste jaar na de behandeling. Binnen 3 maanden na de behandeling zag men 48 recidieven, tussen de 3e en 6e maand van de follow-up 25, tussen de 6e en 12e maand 12, tussen de 12e en 24e maand 3 en tussen de 24e en 36e maand 2 regionale recidieven.

Volgens Strong c.s. (1966) wordt 80% van de regionale recidieven binnen het eerste jaar na behandeling gezien, hetgeen overeenkomt met de gegevens in fig. 7.

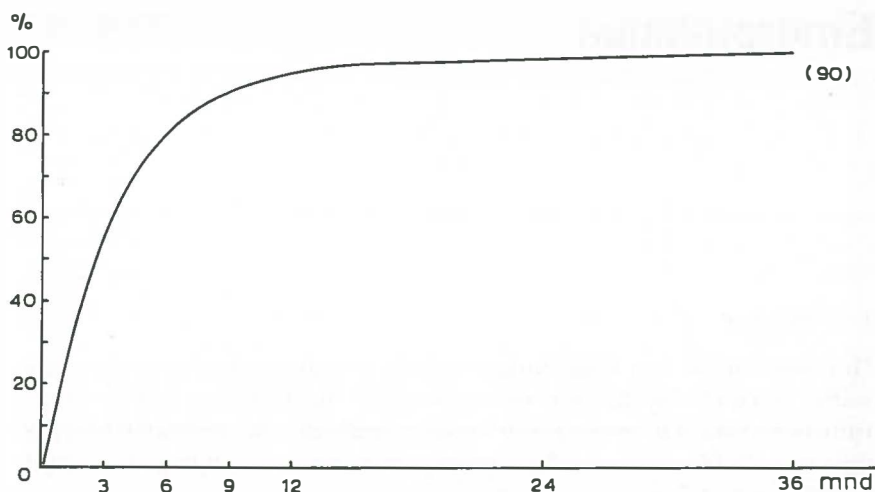


Fig. 7 Cumulatieve verdeling van de recidief-vrije tijden, na behandeling van lymfogene metastasering.

5 *Behandeling van het regionale recidief*

5.1 Het doel van de behandeling

In de 90 gevallen van regionair recidief werd slechts 6 maal een poging tot curatie ondernomen.

5.2 De wijze van behandeling

Bij regionair recidief bestond de behandeling met curatieve doelstelling 4 maal uit bestraling, 1 maal uit bestraling en radiumimplantatie en 1 maal uit radiumimplantatie.

5.3 Resultaten

Van bovengenoemde behandelingen werd slechts 1 maal goed resultaat gezien. Het feit echter, dat van deze „metastasering” nimmer histologie bekend werd, doet twijfelen aan de maligne aard der lymfomen.

6 *Behandeling van de hematogene uitzaaiingen*

De metastasering op afstand heeft voor de patient vrijwel nooit een rol van betekenis gespeeld, zoals uit de analyse van doodsoorzaken blijkt (hoofdstuk V, 2.5). Metastasering op afstand kwam weinig voor en gaf zelden klachten. Deze klachten stonden als regel in geen verhouding tot het lokaal-regionaire lijden. Behandeling van metastasen op afstand was dan ook nimmer noodzakelijk en blijft hier derhalve buiten beschouwing.

1 *Inleiding*

Het beschrijven van eindresultaten stelt de onderzoeker voor de vraag, welke methode hij daartoe zal aanwenden. Bestudering van de literatuur leert hem dat er een grote verscheidenheid van methoden bestaat, met het betreuenswaardige gevolg dat het vergelijken van eindresultaten moeilijk of zelfs onmogelijk wordt.

In de vakliteratuur uit de Verenigde Staten vindt men, behalve een groot aantal publikaties van „ruwe” eindresultaten, vooral twee methoden in gebruik. De eerste is de zogenaamde „ad hoc” of „determinate” methode, die werd ontwikkeld door Martin en Pflueger (1935) en daarna verbeterd door Macdonald (1948). Recentelijk heeft een commissie van de „Society of Head and Neck Surgeons” nog een

Tabel 37 Overzicht eindresultaten na behandeling van tongcarcinoom.

Auteurs	Datum	Localisatie	Aantal patienten	5-jaar eindresultaat	
				Determinate procent	Ruw procent
ELKINS	1952	tong	98	24.5	
ASH C.S.	1955	„	394	31.7	27.2
CADE	1957	„	518		24
SHARP	1964	„	156	51.5	44.2
JACOBSSON	1948	2/3 tong	235		30
ALSOS	1958	„	231		24
BEAHR C.S.	1959	„	87		50.6
DARGENT	1958	„	410		17
ERICH C.S.	1959	„	269	46.2*	
FRAZELL C.S.	1962	„	1150	40.1	
FLETCHER C.S.	1962	„	146		51
MONACO	1962	„	167		45
HARROLD	1969	„	420	50**	
STEENSMA	1971	„	369	40.2***	39.6

* Patienten waarbij geabstineerd werd en patienten die ten gevolge van de behandeling overleden, werden uitgesloten!

** Patienten die incurrent, zonder tumorgroei overleden werden uitgesloten!

*** Bij gebruik van de gewijzigde methode (Mac Comb, 1967) bedraagt het aantal 37.4%.

aanvullende wijziging voorgesteld (Mac Comb 1967). De „determinate” methode geeft een gedifferentieerd overzicht van de resultaten na een follow-up van vijf jaar. De tweede veelgebruikte methode is de „actuarial” methode volgens Berkson en Gage (1950, 1958). Met deze techniek wordt de overleving van jaar tot jaar beschreven, zodat het mogelijk wordt een doorlopende overlevingscurve te maken.

De Union Internationale Contre le Cancer heeft een methode voorgesteld, die beschouwd kan worden als een combinatie van „determinate” en „actuarial” methode (Denoix 1963).

De U.I.C.C.-methode zal hier in de eerste plaats worden gebruikt. Bovendien zullen de eindresultaten worden vermeld volgens de „determinate” methode, teneinde vergelijking met de resultaten elders mogelijk te maken. Een overzicht van eindresultaten uit de meest recente literatuur wordt gegeven in tabel 37.

2 Eindresultaten volgens de U.I.C.C.-methode

2.1 Overzicht patienten

Deze serie bestaat uit alle patienten met carcinoom van het beweeglijke deel van de tong, die in de periode 1950-1964 werden verwezen naar het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam en het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut.

Tabel 38 Overzicht van alle patienten en verdeling in primaire en secundaire gevallen.

Algemeen overzicht	Aantal gevallen
Groep A – Gevallen niet eerder behandeld	318
Groep B – Gevallen, eerder behandeld	51
Totaal – Alle gevallen	369

De patienten in groep B worden verdeeld in drie groepen:

- Previous: zij die eerder werden behandeld en gezien werden zonder aanwijsbare tumor.
- Residual: zij die eerder werden behandeld, maar nog tumor hadden op de primaire plaats of elders.
- Recurrent: zij die eerder werden behandeld, maar na een ogenschijnlijk vrij interval opnieuw tumor hadden gekregen op de primaire plaats of elders.

Tabel 39 Het stadium van tumorgroei bij de secundaire gevallen.

Groep B = Gevallen eerder behandeld	Aantal gevallen
Previous	9
Residual	30
Recurrent	12
Totaal	51

2.2 Aantal overlevenden per jaar en na vijf jaar

In tabel 40 wordt de jaarlijkse overleving weergegeven tot en met het vijfde jaar.

Tabel 40 Overleving per jaar. Gecorrigeerd voor de leeftijden wordt de netto vijf-jaars overleving $SR_{corr} = 49\%$. (Correctiefactor voor de vijf-jaars overlevingskans van de groep patiënten = 0.81)

Alle gevallen	L	D	V	$SR_{cru} = \frac{L}{L + D + V}$
I	267	102	0	72.3
II	196	173	0	53.1
III	170	199	0	46.1
IV	160	209	0	43.4
V	146	223	0	39.6

L = aantal in leven

D = aantal overledenen

V = aantal uit de nacontrole verloren

I = aan het einde van het eerste jaar

II = aan het einde van het tweede jaar, etc.

SR_{cru} = crude survival rate = ruwe overleving

SR_{corr} = corrected survival rate = gecorrigeerde overleving

2.3 Histologisch bevestigde diagnose en overleving

In de tabellen 41 en 42 wordt – proforma – overzicht gegeven van de percentages wel en niet histologisch bevestigde gevallen.

Tabel 41 Groep A, niet eerder behandelde gevallen en histologisch bevestigde diagnose.

Resultaat na 5 jaar	Histologisch bevestigd		Nimmer histologisch bevestigd		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Leven (L)	125	39.3	0	0	125	39.3
Overleden (D)	193	60.7	0	0	193	60.7
Verloren (V)	0	0	0	0	0	0
Totaal	318	100	0	0	318	100

Tabel 42 Groep B, eerder behandelde gevallen en histologisch bevestigde diagnose.

Resultaat na 5 jaar	Histologisch bevestigd		Nimmer histologisch bevestigd		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
Leven (L)	21	41.2	0	0	21	41.2
Overleden (D)	30	58.8	0	0	30	58.8
Verloren (V)	0	0	0	0	0	0
Totaal	51	100	0	0	51	100

2.4 Overleving met of zonder tumorgroei

In tabel 43 wordt opnieuw de overleving per jaar – tot en met het vijfde jaar – gegeven, met een eenvoudige beschrijving van de toestand van de tumor en de behandeling.

Tabel 43 Overleving per jaar en toestand van tumorgroei en behandeling.

	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	L ₆	Totaal in leven
I	141	66	31	20	6	3	267
II	110	65	10	9	1	1	196
III	97	66	3	3	0	1	170
IV	89	65	3	2	0	1	160
V	83	60	1	2	0	0	146

L₁ = tumorvrij sinds eerste behandeling

L₂ = behandeld voor „recidief” en sindsdien zonder tumor

L₃ = behandeld voor „recidief” maar nog tumor aanwezig

L₄ = „recidief” aanwezig maar niet behandeld

L₅ = behandeld maar nooit tumorvrij geweest

L₆ = nooit behandeld

I = einde van het eerste jaar van de nacontrole

II = einde van het tweede jaar van de nacontrole, etc.

„Recidief” kan in deze tabel zowel lokaal recidief als metastasering betekenen.

2.5 Analyse van doodsoorzaken

Tabel 44 geeft een beschrijving van doodsoorzaken, die in aantal en percentages voor de Amsterdamse en Rotterdamse kliniek vergelijkbaar waren.

Tabel 44 Analyse van doodsoorzaken. Obductie werd bij 19 gevallen verricht (8.3%)

Doodsoorzaken	Alle gevallen	
	aantal	procent
Onbekend	4	2
Intercurrent zonder tumor	22	10
Intercurrent met tumor	5	2
Tumorgroei lokaal	23	10
Tumorgroei regionair	43	19
Tumorgroei op afstand	7	3
Tumorgroei lokaal en regionair	78	35
Tumorgroei lokaal, regionair en op afstand	8	4
Tumorgroei lokaal en op afstand	1	1
Tumorgroei regionair en op afstand	17	7
Als gevolg van de therapie	8	4
Als gevolg van dubbeltumor	7	3
Totaal	223	100

3 Eindresultaten volgens de „ad hoc” of „determinate” methode

Tabel 45 Eindresultaten volgens determinate methode (gewijzigde methode volgens Mac Comb 1967)

Totaal aantal patiënten	369
INDETERMINATE GROEP	
Binnengekomen na behandeling elders, geen aantoonbare tumorgroei bij binnenkomst noch later	3
Alleen consult, geen behandeling gevraagd	0
Patient weigerde curatief of palliatief bedoelde behandeling	3
Totale aantal indeterminate resultaten	6
DETERMINATE GROEP	
Totale aantal minus die van de indeterminate groep	363
MISLUKKINGEN	
Overleden aan carcinoom, intercurrent overleden met carcinoom, intercurrent overleden en onbekend of carcinoom aanwezig was	194
In leven met carcinoom	3
Verloren uit nacontrole	0
Intercurrent overleden binnen vijf jaar zonder carcinoom	29
Totaal aantal mislukkingen na behandeling	226
GOEDE RESULTATEN	
Vrij van carcinoom na vijf of meer jaren	137
NETTO VIJF-JAAR EINDRESULTATEN	
Aantal goede resultaten gedeeld door determinate groep $137/363 = 37.4\%$	

Er bestaan twee opmerkelijke verschillen tussen de U.I.C.C.-methode en de determinate-methode:

- a.* De U.I.C.C.-methode is een beschrijving van overleving en de determinate-methode is een beschrijving van genezing na vijf jaar.
- b.* Bij de U.I.C.C.-methode wordt de bruto overleving gecorrigeerd voor de kans op overlijden bij vergelijkbare bevolkingsgroepen van dezelfde leeftijden. Daarentegen wordt bij de determinate-methode volgens Mac Comb het intercurrente overlijden zonder tumor als mislukking van de behandeling beschouwd.

Onderzoek naar factoren die de vijf-jaars overleving beïnvloeden

Hoofdstuk VI

1 *Inleiding*

Voor patiënten met tongkanker is de prognose infaust, tenzij er een behandeling wordt ingesteld. Het natuurlijke beloop van dit gezwel kan echter lang niet altijd door behandeling ten gunste gekeerd worden. Vanzelfsprekend is vooral het stadium van tumorgroei, waarmee de patient ter behandeling komt, van doorslaggevende betekenis voor de prognose. De invloed van de behandeling blijft daardoor beperkt.

Dit laatste is moeilijk aanvaardbaar in deze tijd. Wetenschap en techniek lijken immers vaak onbegrensde mogelijkheden te bieden. Wellicht verklaart dit, waarom in medisch wetenschappelijk werk soms te veel nadruk wordt gelegd op de techniek van behandeling. Bovendien wordt dan vaak veel aandacht besteed aan één techniek (één specialisme) en voorbijgegaan aan andere technieken (andere specialismen) of combinaties van technieken (multi-disciplinaire behandeling).

Wanneer de techniek van behandeling te veel aandacht vraagt, komt het onderzoek naar andere prognosebepalende invloeden op de achtergrond. Deze beperkte benadering resulteert dan tenslotte in een eenzijdige indicatiestelling voor de behandeling. In deze studie wordt getracht – door diepgaand onderzoek naar factoren die de prognose beïnvloeden – een selectieve indicatiestelling voor de behandeling op te stellen.

Het is algemeen gebruikelijk de prognose voor patiënten met kwaadaardige aandoeningen uit te drukken in de kans op vijf-jaars overleving. In dit hoofdstuk zullen de prognosebepalende invloeden worden beschreven, terwijl in hoofdstuk VII de onderlinge samenhang tussen de prognosebepalende factoren wordt onderzocht. De wijze waarop de prognose door de behandeling wordt beïnvloed komt tenslotte in hoofdstuk VIII ter sprake.

2 *Algemene gegevens en vijf-jaars overleving*

2.1 *Patiënten in het A.V.L. en het R.R.T.I.*

De gegevens van patiënten uit het Antoni van Leeuwenhoekhuis

en het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut zijn over het algemeen genomen goed vergelijkbaar. Percentages primaire en secundaire gevallen (tabel 2), leeftijd (fig. 1), geslacht (tabel 3) en verloren tijd (fig. 2) vertonen geen noemenswaardige verschillen. Ook de stadiumindelingen (tabellen 12 - 15 - 19 - 21) en de frekwentie van lymfogene metastasering tijdens de follow-up (tabel 17) komen met elkaar overeen. De techniek van behandeling (tabel 24) vertoonde in de laatste jaren een verschuiving naar chirurgische therapie in het Antonie van Leeuwenhoekhuis.

Tabel 46 De prognose in het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam en het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut. Het verschil is niet significant ($X^2 = 1.39$).

Resultaat na 5 jaar	A.V.L.		R.R.T.I.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	78	37	68	43	146	40
Overleden	133	63	90	57	223	60
Totaal	211	100	158	100	369	100

2.2 Primaire en secundaire gevallen

De kans op vijf-jaars overleving blijkt voor primaire en secundaire gevallen 39% resp. 41% te bedragen.

Tabel 47 De prognose voor primaire en secundaire gevallen. Het verschil is niet significant. ($X^2 = 0.06$).

Resultaat na 5 jaar	Primair		Secundair		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	125	39	21	41	146	40
Overleden	193	61	30	59	223	60
Totaal	318	100	51	100	369	100

Frazell c.s. (1962) vonden een veel ongunstiger prognose voor secundaire gevallen, nl. 15.6%, tegen 38.1% voor primaire gevallen. Hun percentages hebben echter betrekking op carcinomen van de gehele tong en het is aannemelijk dat secundaire gevallen van carcinoom van de tongbasis grotendeels verantwoordelijk zijn voor het verschil.

2.3 Leeftijd

Voor het onderzoek naar het verband tussen leeftijd en prognose werden de patiënten verdeeld in drie leeftijdsgroepen, namelijk jonger dan 50 jaar, 50 tot 70 jaar en ouder dan 70 jaar.

Tabel 48 Prognose en leeftijd der patiënten. De verschillen zijn significant ($X^2 = 13.77$).

Resultaat na 5 jaar	<50 jaar		50-70 jaar		≥ 70 jaar		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	32	56	79	42	35	28	146	40
Overleden	25	44	108	58	90	72	223	60
Totaal	57	100	187	100	125	100	369	100

Op jonge leeftijd blijkt de prognose beter te zijn dan op oudere leeftijd, hetgeen eveneens door Lash c.s. (1961) en Frazell c.s. (1962) wordt aangegeven.

Het lijkt aannemelijk, dat de slechtere prognose op oudere leeftijd samenhangt met een grotere kans op intercurrent overlijden. Volgens de analyse van de doodsoorzaken (tabel 44) overleden 27 patiënten intercurrent. Hiervan waren inderdaad 18 in de oudste leeftijdsgroep ($18/90 = 20\%$), 9 in de middelste groep ($9/108 = 8\%$) en 0 in de jongste groep ($0/25 = 0\%$). Deze verschillen zijn significant ($X^2 = 10.15$). De significante invloed van de leeftijd der patiënten wordt derhalve ten dele verklaard met de verschillende kans op intercurrent overlijden. Indien men de gegevens in tabel 48 zou „corrigeren” voor het intercurrente overlijden, blijft het verschil in prognose tussen de drie leeftijdsgroepen significant.

2.4 Geslacht

De overlevingsresultaten waren voor vrouwen iets beter dan voor mannen, maar het verschil is niet significant.

Tabel 49 Prognose en geslacht. Het verschil is niet significant ($X^2 = 0.86$).

Resultaat na 5 jaar	Mannen		Vrouwen		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	72	37	74	42	146	40
Overleden	121	63	102	58	223	60
Totaal	193	100	176	100	369	100

Een betere prognose voor vrouwen werd beschreven door Jacobsson (1948), Cade (1957), Alsos (1958), Dargent (1958), Lash c.s. (1961) en Frazell c.s. (1962).

2.5 Verloren tijd

De duur van de verloren tijd bleek de kans op overleving niet te beïnvloeden. Bij een verloren tijd korter dan 3 maanden was de kans op vijf-jaars overleving 42% en bij een verloren tijd langer dan 3 maanden 35%.

Tabel 50 Verloren tijd (V.T.) en prognose. Het verschil is niet significant ($X^2 = 2.05$).

Resultaat na 5 jaar	V.T. < 3 mnd.		V.T. > 3mnd.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	76	42	51	35	127	39
Overleden	103	58	96	65	199	61
Totaal	179	100	147	100	326	100

Lash c.s. (1961) beschreven een significant betere prognose bij kortere anamnese.

2.6 Etiologische factoren en precarcinomateuze afwijkingen

Aangezien etiologische factoren vaak in combinaties voorkomen lijkt het niet zinvol al deze factoren te onderzoeken op hun invloed ten opzichte van de prognose. Een uitzondering wordt gemaakt voor de relatief belangrijke invloed van lues en het syndroom van Plummer-Vinson (zie ook tabel 6).

Bij patienten met lues was de vijf-jaars overleving $8/32 = 25\%$ en bij patienten zonder lues $116/268 = 43\%$ ($X^2 = 3.94$, significant). Het vóórkomen van lues werd ook door Jacobsson (1948) en Elkins (1952) ongunstig voor de prognose genoemd. Ware (1965) meende, dat de fibrosering en daarbij behorende slechte vascularisatie van luetische tongen de radiotherapeut dwong tot een lagere stralendosis. Cade (1957) stelde om dezelfde reden, dat tongcarcinoom bij patienten met lues beter chirurgisch behandeld kon worden.

Voor patienten met het syndroom van Plummer-Vinson was de vijf-jaars overleving $8/15 = 53\%$, terwijl de prognose bij vrouwen zonder dit syndroom $49/121 = 40\%$ bedroeg ($X^2 = 0.90$, niet significant). Het syndroom van Plummer-Vinson zou ook volgens Jacobsson (1948) de prognose niet significant beïnvloeden, noch ten goede, noch ten kwade.

2.7 Dubbeltumoren

Dubbeltumoren zullen in de toekomst de prognose meer en meer gaan beïnvloeden, omdat de mogelijkheden tot locale en regionale genezing toenemen (Yashar c.s. 1966). Naarmate meer patienten worden genezen van hun eerste gezwel, zal de kans op een dubbelcarcinoom toenemen. Een aantal van hen zal overlijden als gevolg van dit dubbelcarcinoom, maar bij hen die ervan genezen zal zich een derde carcinoom kunnen ontwikkelen.

De doodsoorzakenanalyse van de binnen vijf jaar overleden patienten (tabel 44) geeft te zien, dat 7 patienten overleden als gevolg van een dubbeltumor. De kleine aantallen maken verder onderzoek naar de invloed van dubbeltumoren op de prognose niet mogelijk.

3 Specifieke gegevens en vijf-jaars overleving

3.1 Localisatie van de tumor

De invloed die de localisatie van de tumor op de prognose heeft werd op twee manieren onderzocht, namelijk voor localisatie in antero-posterior richting en voor localisatie in dorso-ventrale richting.

In de eerste groep onderscheiden we de localisaties „rand voor” en „rand achter” (zie ook tabel 10, blz. 23).

Tabel 51 Prognose en localisatie in antero-posterior richting. Het verschil is niet significant ($X^2 = 1.20$)

Resultaat na 5 jaar	Rand voor		Rand achter		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	28	53	102	45	130	46
Overleden	25	47	127	55	152	54
Totaal	53	100	229	100	282	100

In de tweede, veel kleinere groep onderscheiden we de localisaties dorsaal en ventraal.

Tabel 52 Prognose en localisatie in dorso-ventrale richting. Het verschil is niet significant ($X^2 = 0.05$).

Resultaat na 5 jaar	Dorsaal		Ventraal		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	7	41	6	38	13	39
Overleden	10	59	10	62	20	61
Totaal	17	100	16	100	33	100

Uit de tabellen 51 en 52 kan men de indruk krijgen dat de localisatie „rand voor” de gunstigste en „ventraal” de ongunstigste is. Het verschil in prognose tussen deze localisaties is echter niet significant ($X^2 = 0.03$).

Deze gevens lijken in tegenspraak met die van Flamant c.s. (1964). Zij vonden een significante invloed van de localisatie in antero-posterior richting op de prognose. Hun onderzoek betrof echter een serie carcinomen van de gehele tong, waardoor vergelijking met onze gegevens niet geoorloofd is.

3.2 Uitbreiding van de tumor in de omgeving

Uitbreiding van tumorgroei in de omgevende structuren blijkt de prognose zeer duidelijk te beïnvloeden (zie ook tabel 11, blz. 24).

Tabel 53 Prognose en uitbreiding van tumorgroei in omgevende structuren. Het verschil is significant ($X^2 = 28.29$).

Resultaat na 5 jaar	Geen uitbreiding		Wel uitbreiding		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	112	48	25	20	137	38
Overleden	119	52	101	80	220	62
Totaal	231	100	126	100	357	100

Bovenstaande correlatie werd eveneens beschreven door Frazell c.s. (1962) en Flamant c.s. (1964).

3.3 Grootte van de tumor

De tumoren kunnen worden verdeeld in een groep kleine tumoren (T_{1+2}) en een groep grote tumoren (T_{3+4}) (zie ook tabel 12, blz. 25). Alle tumoren uit de T_1 en T_2 klassen meten maximaal 2 cm in grootste diameter; alle T_3 en T_4 tumoren blijken groter dan 2 cm te zijn.

Tabel 54 Prognose en tumorgrootte. Het verschil is significant ($X^2 = 11.76$).

Resultaat na 5 jaar	$T \leq 2$ cm		$T > 2$ cm		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	70	52	71	33	141	41
Overleden	65	48	142	67	207	59
Totaal	135	100	213	100	348	100

3.4 Groeiwijze van de tumor

Ter beoordeling van de invloed van de groeiwijze op de prognose (zie ook tabel 14, blz. 26) worden de tumoren gegroepeerd in oppervlakkig groeiende (exofytisch en/of „onrustige” leukoplakie) en infiltratief groeiende (ulcus, subepitheliaal, necrotiserend).

Tabel 55 Prognose en groeiwijze van de tumor. Het verschil is significant ($X^2 = 22.40$).

Resultaat na 5 jaar	Oppervlakkig		Infiltratief		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	52	61	89	32	141	39
Overleden	33	39	185	68	218	61
Totaal	85	100	274	100	359	100

3.5 Lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling

De patiënten worden verdeeld in gevallen zonder (N_0), respectievelijk met (N_{1+2+3}) lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling (zie ook tabel 15, blz. 27).

Tabel 56 Prognose en lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling. Het verschil is significant ($X^2 = 25.70$).

Resultaat na 5 jaar	N_0		N_{1+2+3}		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	138	46	8	12	146	40
Overleden	163	54	58	88	221	60
Totaal	301	100	66	100	367	100

3.6 Lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up

De prognose is slechter voor de patiënten, bij wie tijdens de follow-up lymfogene uitzaaiing optreedt, vergeleken met degenen die nimmer lymfogene uitzaaiing hebben gekregen (zie ook tabel 17, blz. 28).

Tabel 57 Prognose en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up. Het verschil is significant ($X^2 = 42.88$).

Resultaat na 5 jaar	Nimmer		Pos. tijdens f.u.		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	91	66	47	29	138	46
Overleden	46	34	117	71	163	54
Totaal	137	100	164	100	301	100

4 De directe resultaten van curatief bedoelde behandelingen en vijf-jaars overleving

4.1 Locaal recidief

Het is, ook zonder de exacte cijfers te kennen wel duidelijk, dat het optreden van lokaal recidief de prognose ongunstig beïnvloedt (zie ook tabel 29, blz. 41).

Tabel 58 Prognose en lokaal recidief. Het verschil is significant ($X^2 = 21.42$).

Resultaat na 5 jaar	Geen recidief		Wel recidief		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	100	56	46	30	146	44
Overleden	79	44	105	70	184	56
Totaal	179	100	151	100	330	100

4.2 Regionair recidief

Algemeen wordt verondersteld, dat regionair recidief vrijwel steeds tot de dood voert.

Tabel 59 Prognose en regionair recidief. Het verschil is significant ($X^2 = 59.18$).

Resultaat na 5 jaar	Geen recidief		Wel recidief		Totaal	
	aantal	procent	aantal	procent	aantal	procent
In leven	46	66	2	3	48	35
Overleden	24	34	65	97	89	65
Totaal	70	100	67	100	137	100

Volgens tabel 59 hebben 2 patienten een regionair recidief overleefd. Bij één van hen is echter nimmer histologisch onderzoek der lymfomen, noch van het zogenaamde regionale recidief verricht. De andere patient onderging echter radiumimplantatie in een histologisch bewezen lymfkliermetastase. Het eveneens histologisch bewezen regionale recidief werd middels partiële halsklierdissectie met succes verwijderd.

5 Conclusie

Uit het voorgaande onderzoek blijkt, dat een groot aantal factoren een significante invloed uitoefent op de prognose.

Tabel 60 Factoren die de vijf-jaars overleving significant beïnvloeden en de daarbij behorende spreiding in overlevingspercentages.

	O _s spreiding
Leeftijd	56 tot 28 %
Lues	43 „ 25 %
Uitbreiding van de tumor in de omgeving	48 „ 20 %
Grootte van de tumor	52 „ 33 %
Groeiwijze van de tumor	61 „ 32 %
Lymfogene uitzaaiing bij begin behandeling	66 „ 12 %
Lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up	66 „ 29 %
Locaal recidief	56 „ 30 %
Regionair recidief	66 „ 3 %

Geen significante invloed op de prognose hadden de volgende factoren: A.V.L./R.R.T.I., primair/secundair, geslacht, verloren tijd, syndroom van Plummer-Vinson en de localisatie van de tumor.

In fig. 8 worden de resultaten van dit onderzoek nog eens samengevat.

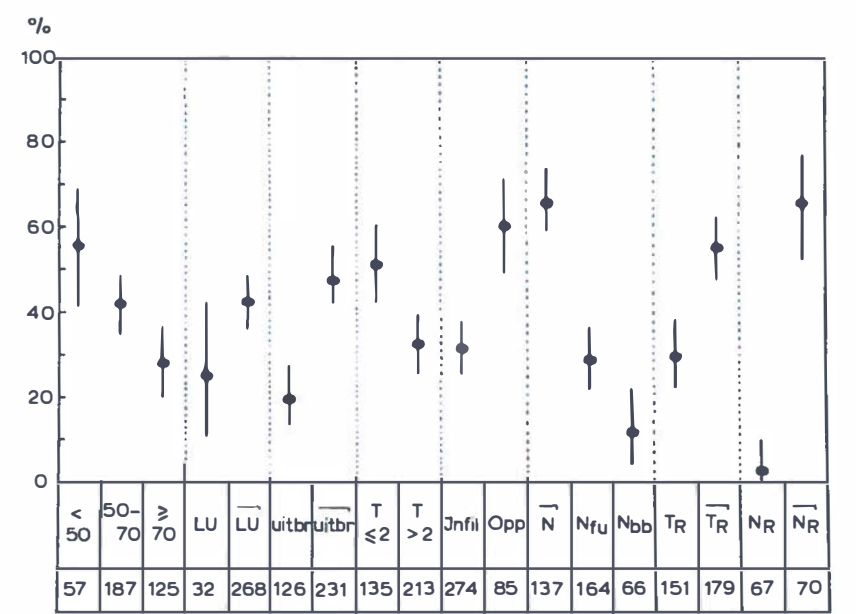


Fig. 8 Factoren die de kans op vijf-jaars overleving significant beïnvloeden.

Correlaties tussen factoren die de prognose significant beïnvloeden

1 *Inleiding*

Uit het in hoofdstuk VI beschreven onderzoek is gebleken, dat er negen factoren zijn die een significante correlatie hebben met de kans op vijf-jaars overleving. Het is mogelijk dat deze factoren elkaar beïnvloeden en het is derhalve noodzakelijk het onderlinge verband tussen deze factoren te onderzoeken. Twee factoren, die geen significante invloed op de vijf-jaars overleving hadden – het geslacht van de patient en de localisatie van de tumor – zullen tevens in dit onderzoek worden betrokken. De reden hiervan is, dat andere onderzoekers voor deze factoren wel een significante invloed konden vaststellen.

Het onderlinge verband tussen genoemde factoren zal twee-dimensionaal en meer-dimensionaal worden onderzocht. In de daarbij gegeven tabellen zullen, ter vereenvoudiging, de onbekenden worden weggelaten. Pas nadat de conclusies van dit correlatie-onderzoek bekend zijn, volgt het onderzoek naar de invloed van de behandeling op de prognose (hoofdstuk VIII).

2 *Het twee-dimensionale onderzoek naar correlaties tussen factoren met een significante invloed op de vijf-jaars overleving*

Het hierna te beschrijven twee-dimensionale onderzoek is schematisch weergegeven in figuur 9.

Significante correlaties met de vijf-jaars overleving zijn met een plus-teken aangeduid, de afwezigheid van deze correlaties met een nul-teken. De getallen in de laatste kolom geven de spreiding in percentages vijf-jaars overleving aan. Alle twee-dimensionale onderzoekingen zullen onder de aangegeven nummers worden beschreven (1-39).

Het regionair recidief (N_R) is veelal te beschouwen als een eind-stadium en het lijkt niet waarschijnlijk, dat er nog veel samenhang zal worden gevonden tussen de kans op regionair recidief en bijvoorbeeld de diverse aspecten van plaatselijke tumorgroei. De correlaties met regionair recidief zullen derhalve in het meer-dimensionale onderzoek worden gezocht.

	LE	GS	LU	T _{lo}	T _{ui}	T _{gr}	T _{gw}	N _{bb}	N _{fu}	T _R	N _R	O ₅	
Leeftijd	1				2	3	4	5	6	7		+	56 42 28
Geslacht					8	9	10	11	12	13		0	
Lues					14	15	16	17	18	19		+	43 25
Localisatie T					20	21	22	23	24	25		0	
Uitbreiding T						26	27	28	29	30		+	48 20
Grootte T							31	32	33	34		+	52 33
Groeiwijze T								35	36	37		+	61 32
Lymfomen bij begin										38		+	66 12
Lymfomen follow-up										39		+	66 29
Locaal recidief												+	56 30
Regionair recidief												+	66 3
Vijf-jaars overleving													

Fig. 9 Schema van het twee-dimensionale onderzoek.

2.1 Leeftijd

Het verband tussen leeftijd en vijf-jaars overleving werd tendele verklaard door de verschillende kans op intercurrent overlijden binnen de drie leeftijdsgroepen (hoofdstuk VI : 2.3).

Tussen de drie leeftijdsgroepen zijn geen significante frekwentieverschillen gevonden bij indeling in klassen voor geslacht, tumor-uitbreiding, tumor-grootte, tumor-groeiwijze, lymfomen bij het begin van de behandeling, lymfomen tijdens de follow-up en lokaal recidief (tabel 61).

2.2 Geslacht

Het verband tussen leeftijd en geslacht der patienten werd reeds beschreven (tabel 61).

Tussen mannen en vrouwen zijn geen significante frekwentieverschillen gevonden bij indeling in klassen voor tumor-uitbreiding, tumor-grootte, lymfomen bij het begin van de behandeling, idem tijdens de follow-up en lokaal recidief (tabel 62).

Tabel 61 Frekwentieverdeling in de drie leeftijdsgroepen van de dichotome verdeling naar geslacht, naar uitbreiding, grootte en groeiwijze der tumoren en naar het voorkomen van lymfomen en van lokaal recidief ($X_c^2 = 5.99$).

Nummer		< 50 jaar	50-70 jaar	≥ 70 jaar	X^2
1	vrouwen	28	87	61	0.21
	mannen	29	100	64	
2	T zonder uitbreiding	39	116	76	1.07
	T met uitbreiding	17	62	47	
3	$T \leq 2$ cm	26	66	42	2.01
	$T > 2$ cm	30	107	77	
4	T oppervl. groeiwijze	12	40	33	0.92
	T infiltr. groeiwijze	44	139	91	
5	N_0	47	150	104	1.08
	N_{1+2+3}	10	37	19	
6	\bar{N} = nimmer lymfomen	20	65	52	1.29
	N_{fu} = pos. tijdens f.u.	27	85	52	
7	geen lokaal recidief	30	91	58	0.99
	wel lokaal recidief	22	85	44	

Commentaar: Een deel van het verschil in prognose tussen de drie leeftijdsgroepen berustte op een verschillende kans op intercurrent overlijden. Het resterende verschil kan niet verklaard worden met het in tabel 61 beschreven onderzoek.

Tabel 62 Frekwentieverdeling bij mannen en vrouwen in de dichotome verdelingen naar uitbreiding en grootte van de tumor, lymfomen bij het begin van de behandeling en tijdens follow-up en lokaal recidief ($X_c^2 = 3.84$).

Nummer		Vrouwen	Mannen	X^2
8	T zonder uitbreiding	116	115	3.11
	T met uitbreiding	51	75	
9	$T \leq 2$ cm	72	63	3.10
	$T > 2$ cm	93	120	
11	N_0	146	155	0.72
	N_{1+2+3}	28	38	
12	\bar{N} = nimmer lymfomen	66	71	0.01
	N_{fu} = pos. tijdens f.u.	80	84	
13	geen lokaal recidief	88	91	0.39
	wel lokaal recidief	69	82	

Commentaar: In de nummers 8 en 9 wordt de kritische X^2 het dichtst benaderd. Dit is met name in nr. 9 interessant, omdat het criterium voor tumorgrootte – de 2 cm maat van de T klassifikatie – in zekere zin willekeurig bepaald is. Bij het hanteren van een andere maat voor tumorgrootte, bijvoorbeeld een 3 cm maat of een oppervlaktemaat, kan wellicht meer betrouwbare informatie worden verkregen. In de samenvatting van het twee-dimensionale onderzoek zal dit aspect opnieuw ter sprake komen.

Het is gebleken, dat oppervlakkig groeiende tumoren vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomen. Dit onderzoek (nummer 10) is weergegeven in figuur 10.

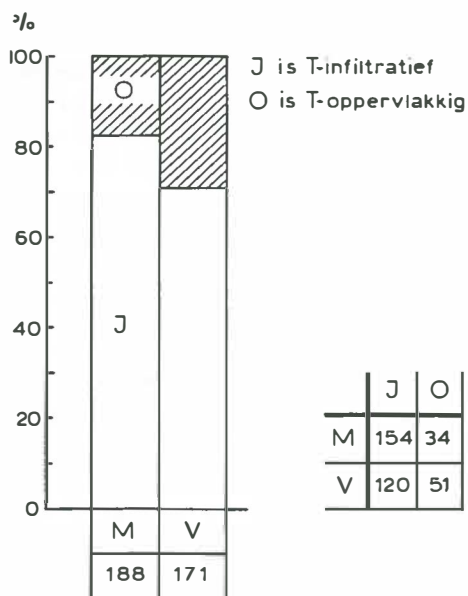


Fig. 10 Groeiwijze van de tumor en het geslacht ($X^2 = 6.83$, $X_c^2 = 3.84$).

In hoofdstuk VI werd vastgesteld, dat de prognose voor mannen en vrouwen niet significant verschillend was; het feit dat bij vrouwen vaker dan bij mannen oppervlakkige tumoren voorkwamen weer- spiegelt zich niet in een significant verschil in de prognose.

2.3 Lues

Tussen patiënten met en zonder lues zijn geen significante frekwentieverschillen gevonden bij indeling in klassen voor tumor-uitbreiding, tumor-grootte, tumor-groeiwijze, lymfomen bij het begin, idem tijdens de follow-up en lokaal recidief (tabel 63).

Tabel 63 Frekwentieverdeling bij patiënten met en zonder lues in de dichotome verdelingen naar uitbreiding, grootte en groeiwijze van de tumor en naar lymfogene uitzaaiing en lokaal recidief ($X_c^2 = 3.84$).

Nummer		Zonder lues	Met lues	X^2
14	T zonder uitbreiding	178	23	0.39
	T met uitbreiding	90	9	
15	$T \leq 2$ cm	103	10	0.90
	$T > 2$ cm	155	22	
16	T oppervl. groeiwijze	63	9	0.27
	T infiltr. groeiwijze	200	23	
17	N_0	222	23	0.07
	N_{1+2+3}	45	6	
18	\bar{N} = nimmer lymfomen	103	13	0.14
	N_{fu} = pos. tijdens f.u.	120	13	
19	geen lokaal recidief	146	13	2.17
	wel lokaal recidief	101	16	

Commentaar: De bevinding van Ware (1965), dat lokaal recidief vaker voorkomt bij patiënten met lues, wordt in dit onderzoek niet bevestigd. Het hier beschreven onderzoek kan het verschil in prognose tussen patiënten met resp. zonder lues niet verklaren uit de onderzochte factoren.

2.4 Localisatie van de tumor

Tussen de groepen, waarin de tumoren zijn verdeeld naar localisatie, zijn geen significante frekwentiever verschillen gevonden bij indeling in klassen voor tumor-grootte, tumor-groeiwijze, lymfomen bij het begin, lymfomen tijdens de follow-up en lokaal recidief (tabellen 64A en 64B).

Tabel 64A Frekwentieverdeling bij tumorlocalisaties aan de tongrand in de dichotome verdelingen naar grootte en groeiwijze van de tumor, lymfogene uitzaaiingen en lokaal recidief ($X_c^2 = 3.84$).

Nummer		Rand voor	Rand achter	X^2
21 ^A	T ≤ 2 cm	21	94	0.13
	T > 2 cm	30	120	
22 ^A	T oppervl. groeiwijze	17	54	1.58
	T infiltr. groeiwijze	35	169	
23 ^A	N ₀	48	201	0.32
	N ₁₊₂₊₃	5	28	
24 ^A	\bar{N} = nimmer lymfomen	24	84	1.06
	N _{fu} = pos. tijdens f.u.	24	117	
25 ^A	geen lokaal recidief	33	128	1.24
	wel lokaal recidief	17	95	

Commentaar: Flamant c.s. (1964) vonden een significant betere prognose voor carcinomen van het voorste derde deel van de tong, vergeleken met carcinomen van het achterste derde deel van de tong (tongbasis). In dit onderzoek bleek reeds (hoofdstuk VI, 3.1), dat dit verschil in kans op vijf-jaars overleving afwezig was voor de localisaties voorste en middelste derde deel (rand voor en rand achter). Het onderzoek in tabel 64A toont aan, dat voor

deze localisaties zelfs geen verschillen bestaan tussen frekwenties van lymfogene uitzaaiing en lokaal recidief, terwijl evenmin verschillen bestaan in tumorgrootte en -groeiwijze. Samenvattend kan men zeggen, dat het karakter van carcinomen voor of achter op het beweeglijk gedeelte van de tong niet verschillend is.

Tabel 64^B Frekwentieverdeling bij tumorlocalisaties dorsaal en ventraal in de dichotome verdelingen naar grootte en groeiwijze van de tumor, lymfogene uitzaaiingen en lokaal recidief ($X_c^2 = 3.84$).

Nummer		Dorsaal	Ventraal	X^2
21 ^B	T \leq 2 cm	6	10	2
	T > 2 cm	10	6	
22 ^B	T oppervl. groeiwijze	8	4	2.62
	T infiltr. groeiwijze	7	12	
23 ^B	N ₀	14	12	0.82
	N ₁₊₂₊₃	2	4	
24 ^B	\bar{N} = nimmer lymfomen	9	9	0.34
	N _{ru} = pos. tijdens f.u.	5	3	
25 ^B	geen lokaal recidief	7	11	3.13
	wel lokaal recidief	8	3	

Commentaar: Men kan concluderen, dat het karakter van ventraal en dorsaal gelegen tongcarcinomen evenmin verschillend is.

Tenslotte is, zoals te verwachten was, gebleken dat de localisatie wel een verband heeft met de kans op tumor-uitbreiding in omgevende structuren. Deze kans is vanzelfsprekend groter bij ventrale tumoren en bij tumoren achter op de tongrand. In fig. 11 zijn de nummers 20A en 20B afgebeeld.

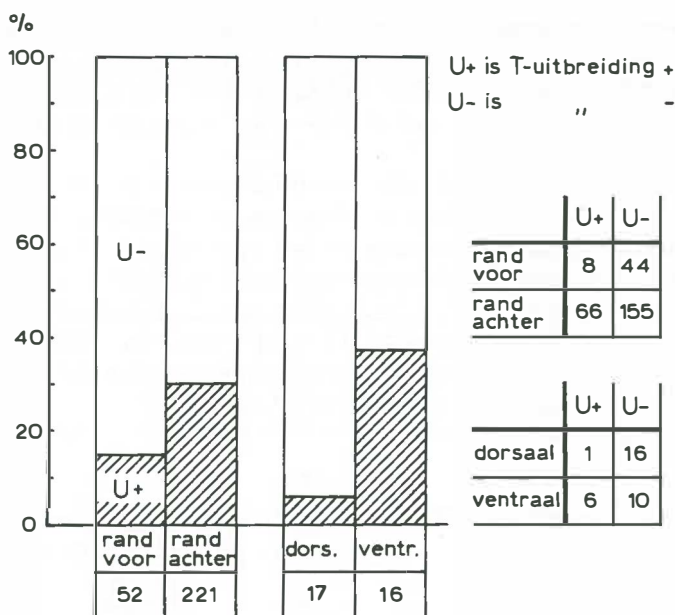


Fig. 11 Tumor-uitbreiding bij localisaties rand voor-rand achter ($X^2 = 4.47$) en dorsaal - ventraal ($X^2 = 4.93$) ($X_c^2 = 3.84$).

2.5 Uitbreiding van de tumor in de omgeving

Het verband tussen de tumor-uitbreiding en de factoren leeftijd (tabel 61, blz. 69), geslacht (tabel 62, blz. 70), lues (tabel, 63 blz. 72), en tumorlocalisaties (tabellen 64A en 64B, blz. 73 en 74) werd reeds beschreven.

Tussen de groepen met resp. zonder uitbreiding zijn geen significante frekwentieverschillen gevonden bij indeling in klassen voor lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up en lokaal recidief (tabel 65).

Tabel 65 Frekwentieverdeling van tumor-uitbreiding, in de dichotome verdeling naar lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up en lokaal recidief ($X_c^2 = 3.84$).

Nummer		Geen uitbreiding	Wel uitbreiding	X^2
29	\bar{N} = nimmer lymfomen	104	42	1.92
	N_{tu} = pos. tijdens f.u.	112	31	
30	geen lokaal recidief	134	46	1.90
	wel lokaal recidief	93	45	

Commentaar: De slechtere prognose voor patienten bij wie de tumor zich uitbreidt over aangrenzende structuren (conclusie hoofdstuk VI), blijkt niet te worden verklaard door een grotere kans op lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up of lokaal recidief.

Het is niet verwonderlijk dat, onafhankelijk van de localisatie, bij gevallen van uitbreiding in omgevende structuren vaker grote en infiltratief-groeiende tumoren in het spel blijken te zijn. Bovendien is bij uitbreiding in de omgeving vaker lymfogene uitzaaiing bij het begin waargenomen. Deze onderzoeken (nummers 26, 27 en 28), die zijn afgebeeld in de figuren 12, 13 en 14, verklaren volledig waarom een uitbreiding van de tumor in omgevende structuren als zeer ongunstig voor de prognose moet worden beschouwd.

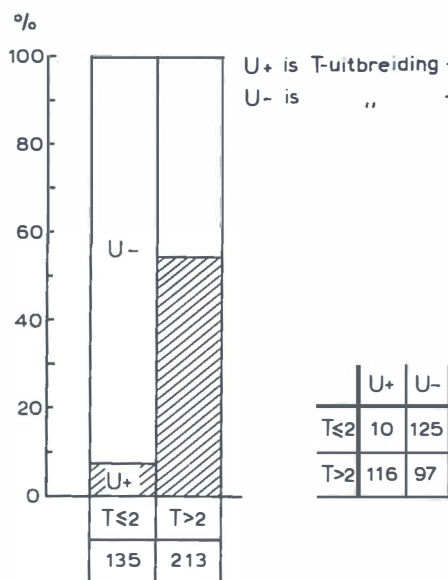


Fig. 12 Tumor-uitbreiding en tumor-grootte ($X^2 = 79.20$, $X_c^2 = 3.84$).

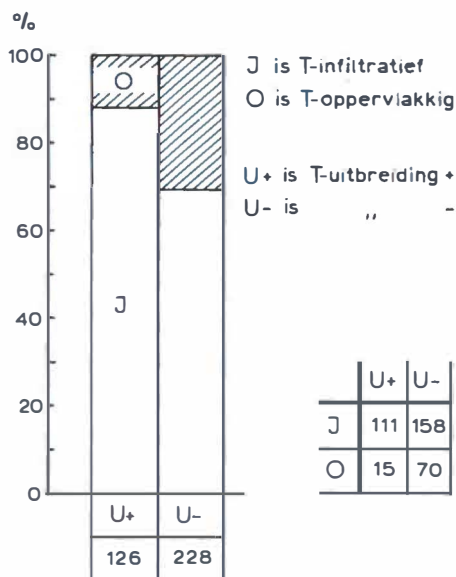


Fig. 13 Tumor-uitbreiding en tumor-groeiwijze ($X^2 = 15.71$, $X_c^2 = 3.84$).

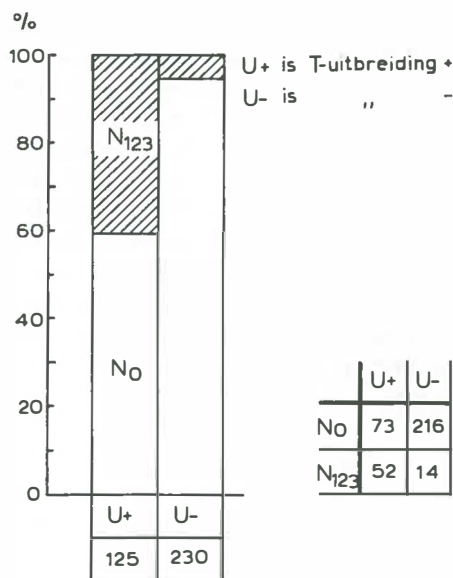


Fig. 14 Tumor-uitbreiding en lymfomen bij het begin van de behandeling ($X^2 = 67.48$, $X_c^2 = 3.84$).

2.6 Grootte van de tumor

Het verband tussen de grootte van de tumor en de factoren leeftijd (tabel 61, blz. 69), geslacht (tabel 62, blz. 70), lues (tabel 63, blz. 72), tumorlocalisaties (tabellen 64A en 64B, blz. 73 en 74) en tumor-uitbreiding (fig. 12, blz. 76) werd reeds beschreven.

Tussen kleine ($T \leq 2$ cm) en grote ($T > 2$ cm) tumoren zijn geen significante frekwentieverschillen gevonden bij indeling in klassen van lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up en lokaal recidief (tabel 66).

Tabel 66 Frekwentieverdeling bij kleine en grote tumoren in de dichotome verdeling naar lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up en lokaal recidief ($X_c^2 = 3.84$).

Nummer		$T \leq 2$ cm	$T > 2$ cm	X^2
33	\bar{N} = nimmer lymfomen	66	67	1.99
	N_{fu} = pos. tijdens f.u.	61	87	
34	geen lokaal recidief	80	90	2.65
	wel lokaal recidief	53	87	

Commentaar: Het meest opvallend is hier wel, dat de kans op lokaal recidief niet significant verschilt tussen kleine en grote tumoren. Opnieuw vraagt men zich dus af, of het door de U.I.C.C. gebruikte criterium voor tumor-grootte wel juist gekozen is. De grens tussen klein en groot – 2 cm – is willekeurig gekozen, hetgeen ook blijkt uit het feit dat er volgens dit criterium veel meer grote dan kleine tumoren zijn. De mogelijkheid is niet uitgesloten, dat een grens van b.v. 3 cm een betere maatstaf zou zijn en dat dan bovendien een verdeling in twee bijna even grote groepen kan ontstaan. Een nog betrouwbaarder maat voor tumor-grootte zou het product van lengte en breedte kunnen zijn. In de samenvatting van het twee-dimensionale onderzoek zal deze laatste mogelijkheid worden onderzocht.

Het onderzoek heeft wel significante correlaties opgeleverd tussen tumor-grootte enerzijds en tumor-groeiwijze en lymfogene uitzaaiing bij het begin anderzijds. Deze onderzoeken (nummers 31 en 32) zijn afgebeeld in de figuren 15 en 16.

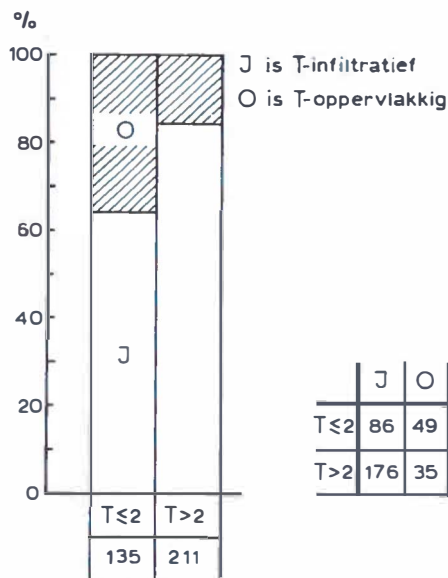


Fig. 15 Tumor-grootte en tumor-groeiwijze ($X^2 = 17.39$, $X_c^2 = 3.84$).

Bovenstaande bevinding betekent feitelijk, dat in het merendeel der gevallen met het groter worden van de tumor het oppervlakkige groeibeeld verloren gaat. Er blijft echter een groep ($\pm 10\%$ van het totale aantal) grote oppervlakkig groeiende tumoren over. Men is geneigd deze tumoren te beschouwen als een bijzondere groep, wel-

licht vergelijkbaar met de tumoren die door o.a. Friedell en Rosenthal (1941), Ackerman (1948) en Goethals c.s. (1963) zijn beschreven als verruceus plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Deze tumoren zouden verhoudingsgewijs een goede prognose hebben, ondanks hun vaak zeer grote afmeting. In de conclusie van dit hoofdstuk zal dit aspect nog eens ter sprake komen.

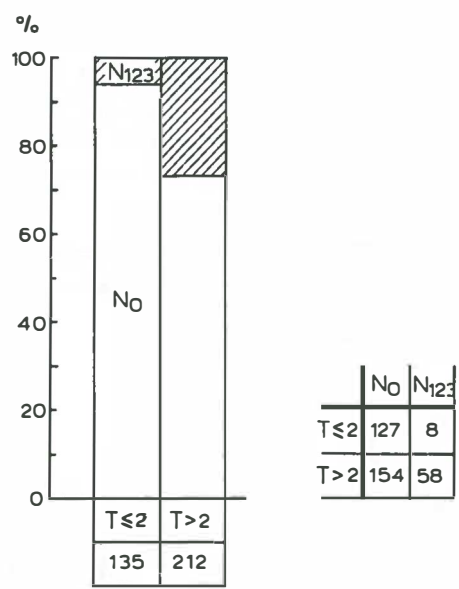


Fig. 16 Tumor-grootte en lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling ($X^2 = 24.60$, $X_c^2 = 3.84$).

2.7 Groeiwijze van de tumor

Het verband tussen de tumor-groeiwijze en de factoren leeftijd (tabel 61, blz. 69), geslacht (tabel 62, blz. 70), lues (tabel 63, blz. 72), tumorlocalisaties (tabellen 64A en 64B, blz. 73 en 74), tumoruitbreiding (fig. 13, blz. 76) en tumor-grootte (fig. 15, blz. 78) werd reeds beschreven.

Door het hiervolgende onderzoek wordt aangetoond, dat de kans op lokaal recidief niet verschillend was voor oppervlakkig resp. infiltratief groeiende tumoren (tabel 67).

De groeiwijze van de tumor blijkt wel significante correlaties te hebben met de kans op lymfogene uitzaaiing, onafhankelijk van het tijdstip van metastasering. Deze correlaties (nummers 35 en 36) zijn afgebeeld in de figuren 17 en 18.

Tabel 67 Frekwentieverschillen van lokaal recidief bij verdeling naar oppervlakkig en infiltratief groeibeeld ($X^2_c = 3.84$).

Nummer		Oppervlakkig	Infiltratief	X^2
37	geen lokaal recidief	48	126	0.77
	wel lokaal recidief	34	112	

Commentaar: Het resultaat van bovenstaand onderzoek is tegengesteld aan hetgeen de klinicus verwacht. Juist hierdoor wordt de noodzaak tot een meer-dimensionaal onderzoek onderstreept.

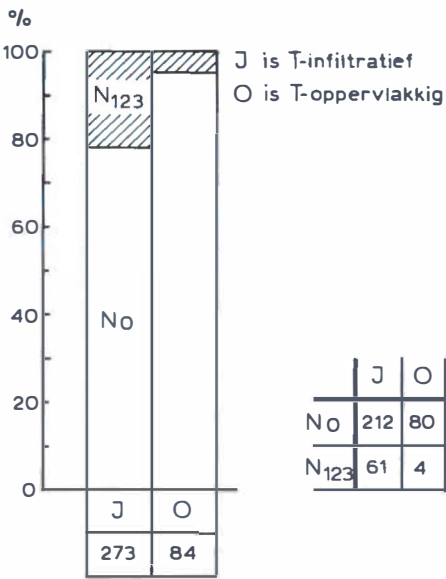


Fig. 17 Groeiwijze van de tumor en lymfomen bij het begin van de behandeling ($X^2 = 13.3$, $X^2_c = 3.84$).

Het is nu dus gebleken, dat zowel de grootte als de groeiwijze van de tumor verband houden met de kans op lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling. Men vraagt zich af welke van beide factoren hier de meest doorslaggevende invloed uitoefent.

De grootte van de tumor bleek de kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up niet te beïnvloeden (tabel 66, blz. 77). Het is opvallend dat de groeiwijze hier wel een significante correlatie heeft (fig. 18). Deze bevinding zou belangrijke consequenties kunnen hebben voor de indicatiestelling tot electieve behandeling van de regionale

klierstations. Vanzelfsprekend zal ook dit aspect in het meer-dimensionale onderzoek moeten worden beschouwd.

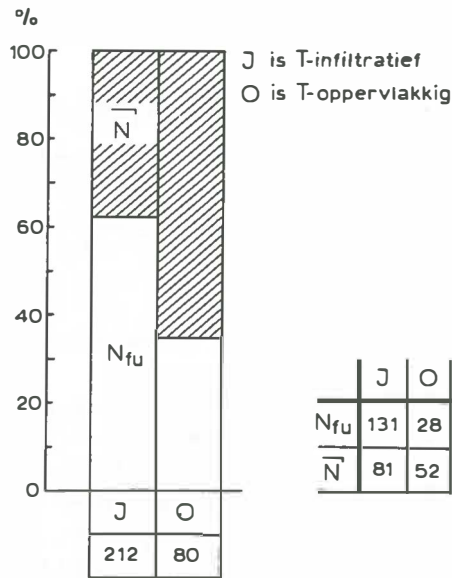


Fig. 18 Groeiwijze van de tumor en lymfomen tijdens de follow-up ($X^2 = 16.8$, $X^2_c = 3.84$).

2.8 Lymfogene uitzaaiingen bij het begin van de behandeling

Het verband tussen lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling en de factoren leeftijd (tabel 61, blz. 69), geslacht (tabel 62, blz. 70), lues (tabel 63, blz. 72), tumorlocalisatie (tabellen 64A en 64B, blz. 73 en 74), tumoruitbreiding (fig. 14, blz. 77), tumor-grootte (fig. 16, blz. 79) en tumor-groeiwijze (fig. 17, blz. 80) werd reeds beschreven.

Tabel 68 Frekventieverschillen van lokaal recidief bij verdeling naar lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling ($X^2_c = 3.84$).

Nummer		N_0	N_{1+2+3}	X^2
38	geen lokaal recidief	161	18	1.57
	wel lokaal recidief	129	22	

De frekventie van lokaal recidief blijkt niet te verschillen tussen patiënten met, resp. zonder lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling (tabel 68). De observatietijd bij de patiënten met lymfomen (N_{1+2+3}) was echter aanzienlijk korter dan bij de patiënten

zonder lymfomen (N_0). In de eerste groep waren velen reeds vroegtijdig overleden aan regionair recidief, voordat het locale recidief manifest kon worden. Het onderzoek in tabel 68 geeft derhalve geen indruk van de werkelijke verhoudingen.

2.9 Lymfogene uitzaaiingen tijdens de follow-up

De frekwentieverdeling van lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up werd reeds beschreven voor leeftijd (tabel 61, blz. 69), geslacht (tabel 62, blz. 70), lues (tabel 63, blz. 72), tumorlocalisatie (tabellen 64A en 64B, blz. 73 en 74), tumor-uitbreiding (tabel 65, blz. 75), tumor-grootte (tabel 66, blz. 77) en tumorgroeiwijze (fig. 18, blz. 81).

Door het retrospectieve onderzoek is een significante correlatie tussen lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up en lokaal recidief aan het licht gekomen (fig. 19).

Reeds eerder werd het vermoeden uitgesproken, dat er een verband zou kunnen bestaan tussen lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up. De cumulatieve verdelingen van resp. recidief-vrije tijden en metastase-vrije tijden vertoonden namelijk sterk overeenkomende beelden (fig. 6, blz. 42 en fig. 3, blz. 28). Men mag echter uit fig. 19 niet zonder meer concluderen, dat na het manifest worden van het locale recidief in 65% der gevallen lymfogene uitzaaiing zal volgen.

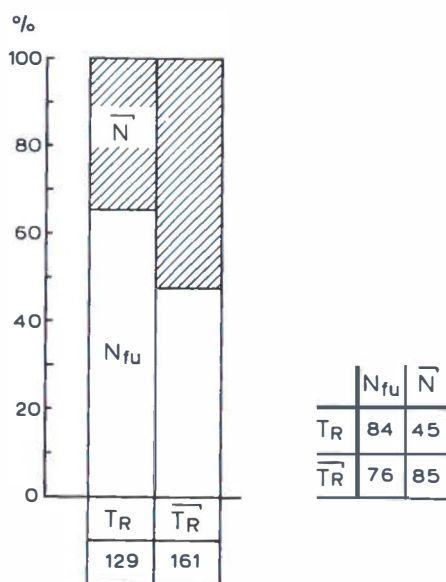


Fig. 19 Lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up en lokaal recidief ($X^2 = 9.29$, $X_c^2 = 3.84$).

Het is namelijk gebleken, dat in een aantal der gevallen eerst de lymfogene uitzaaiing en pas daarna het locale recidief manifest wordt. Het zal daarom noodzakelijk zijn de correlatie tussen lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing te verduidelijken, door een onderzoek in te stellen naar de volgorde waarin beide manifest zijn geworden. Dit onderzoek zal in het meer-dimensionale onderzoek worden beschreven.

2.10 Lokaal recidief

De kans op lokaal recidief, in zijn afhankelijkheid van de factoren leeftijd (tabel 61, blz. 69), geslacht (tabel 62, blz. 70), lues (tabel 63, blz. 72), tumorlocalisatie (tabellen 64A en 64B, blz. 73 en 74), tumor-uitbreiding (tabel 65, blz. 75), tumor-grootte (tabel 66, blz. 77), tumor-groeiwijze (tabel 67, blz. 80), lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up (fig. 17, blz. 80) en lymfogene uitzaaiing bij het begin (tabel 68, blz. 81) werd reeds besproken.

2.11 Regionair recidief

De correlaties met deze factor, die als een klinisch eindstadium kan worden beschouwd, zullen worden onderzocht in het meer-dimensionale onderzoek.

2.12 Samenvatting

Tijdens het voorgaande onderzoek werd meermalen de vraag gesteld of het U.I.C.C. criterium voor tumor-grootte wel betrouwbaar was. Om hieromtrent zekerheid te verkrijgen zal het correlatie-onderzoek voor de factor tumor-grootte worden herhaald, ook wat de kans op vijf-jaars overleving betreft, waarbij als selectiecriterium een oppervlakte-maat zal worden gehanteerd. Als grens wordt 6 cm^2 gekozen, waarmee twee vrijwel even grote groepen worden verkregen.

Commentaar (tabel 69): De tumorgrootte, uitgedrukt in oppervlakte-maat (T_{1b}), lijkt meer geschikt dan het aanvankelijk gebruikte U.I.C.C. criterium (grootste afmeting). De kans op lokaal recidief was namelijk significant verschillend bij hanteren van de oppervlakte-maat en niet verschillend bij het gebruik van het U.I.C.C. criterium. Bij alle volgende onderzoeken, waarin de tumorgrootte is betrokken, zullen de patienten derhalve worden verdeeld in een groep met kleine ($T < 6 \text{ cm}^2$) en een groep met grote ($T \geq 6 \text{ cm}^2$) tumoren.

Tabel 69 Frekwentieverdeling in nieuwe groepen van tumorgrootte (T_{1b} = lengte \times breedte) van de verdelingen naar leeftijd, geslacht, lues, tumor-localisaties, tumor-uitbreiding, tumor-groeiwijze, lymfogene uitzaaiingen en lokaal recidief.

Nummer		$T_{1b} < 6 \text{ cm}^2$ $T_{1b} \geq 6 \text{ cm}^2$		X^2	X_c^2
3.1	leeftijd < 50 jaar	30	26	2.41	5.99
	leeftijd 50-70 jaar	90	83		
	leeftijd ≥ 70 jaar	52	67		
9.1	vrouwen	91	72	5.03	3.84
	mannen	81	104		
15.1	geen lues	136	122	0.92	3.84
	wel lues	14	18		
21 ^{A.1}	T localisatie rand voor	29	22	0.001	3.84
	T localisatie rand achter	121	93		
21 ^{B.1}	T localisatie dorsaal	8	8	0.51	3.84
	T localisatie ventraal	10	6		
26.1	T zonder uitbreiding	157	65	111.24	3.84
	T met uitbreiding	15	111		
31.1	T oppervl. groeiwijze	61	23	24.03	3.84
	T infiltr. groeiwijze	110	152		
32.1	N_0	160	110	18.99	3.84
	N_{1+2+3}	9	31		
33.1	\bar{N} = nimmer lymfomen	82	44	3.31	3.84
	N_{fu} = pos. tijdens f.u.	78	66		
34.1	geen lokaal recidief	103	67	5.60	3.84
	wel lokaal recidief	66	74		

	LE	GS	LU	T _{lo}	T _{ui}	T _{lb}	T _{gw}	N _{bb}	N _{fu}	T _R	N _R	O ₅	
Leeftijd	0				0	0	0	0	0	0		+	
Geslacht					0	+	+	0	0	0		0	
Lues					0	0	0	0	0	0		+	
Localisatie T					+	0	0	0	0	0		0	
Uitbreiding T						+	+	+	0	0		+	
Lengte x breedte T							+	+	0	+		+	
Groeiwijze T								+	+	0		+	
Lymfomen bij begin										0		+	
Lymfomen follow-up										+		+	
Locaal recidief												+	
Regionair recidief												+	
Vijf-jaars overleving													

Fig. 20 Resultaten van het twee-dimensionale onderzoek. Plus betekent significante correlatie, nul betekent geen correlatie.

De resultaten van het twee-dimensionale onderzoek zijn nog eens samengevat in fig. 20.

De significante correlaties kunnen worden afgebeeld in een lijnen-diagram (fig. 20A), waarmee de resultaten van het onderzoek nog duidelijker afleesbaar worden.

De motivering voor de noodzaak tot een meer-dimensionaal onderzoek wordt in het hier volgende gegeven.

3 Het meer-dimensionale onderzoek naar correlaties tussen factoren met een significante invloed op de vijf-jaars overleving

Het twee-dimensionale onderzoek heeft aangetoond (fig. 20), dat er op velerlei wijze onderling verband bestaat tussen de factoren, die de prognose bepalen bij patiënten met tongcarcinoom. In sommige gevallen wordt met het vaststellen van deze samenhang slechts een meer of minder interessant feit geconstateerd. Een voorbeeld hiervan is de waarneming, dat kleine en oppervlakkig groeiende tumoren vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomen. Meestal echter laten de resultaten van het twee-dimensionale onderzoek zich niet zo gemakkelijk aflezen.

Het is bijvoorbeeld gebleken, dat de vier tumorkenmerken – lo-

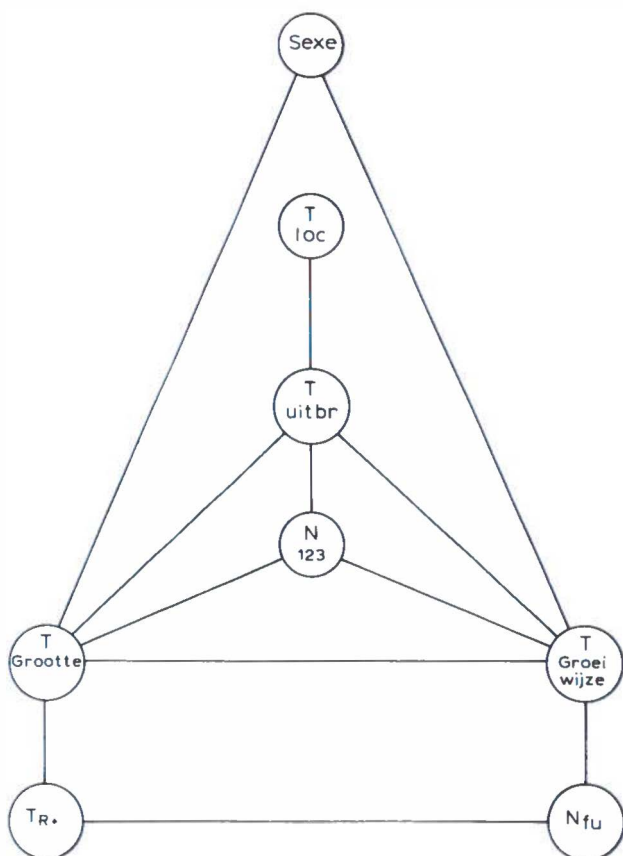


Fig. 20^A Het lijnendiagram van factoren, die de prognose bij het tongcarcinoom beïnvloeden. De verbindingslijnen betekenen, dat tussen de aangegeven factoren onderling significante correlaties bestaan.

calisatie, uitbreiding in omgevende structuren, grootte en groeiwijze – onderling significante correlaties hebben, zodat de vraag naar voren komt of deze kenmerken een vergelijkbare betekenis hebben. Bovendien bestaan er verscheidene significante correlaties tussen tumor-kenmerken enerzijds en lymfogene metastasering en lokaal recidief anderzijds. Men vraagt zich af, welk(e) tumorkenmerk(en) dan wel de meeste invloed heeft (hebben) op de kansen van metastasering en recidief. Voor het beantwoorden van dergelijke vragen zijn meer-dimensionale onderzoeken noodzakelijk.

Vanzelfsprekend bieden de gegevens van het twee-dimensionale onderzoek een groot aantal mogelijkheden tot drie- en meer-dimensionale vergelijkingen. De mogelijkheden tot meer-dimensionaal onderzoek worden in het algemeen begrensd, wanneer in de verdelingen de getallen te klein worden voor statistische bewerking.

Het meer-dimensionale onderzoek zal hier uitsluitend worden gericht op beantwoording van de volgende vier vragen:

- waardoor wordt de kans op lokaal recidief (T_R) bepaald en hoe groot is die kans?
- waardoor wordt de kans op lymfogene uitzaaiing (N_{ru}) bepaald en hoe groot is die kans?
- hoe beïnvloeden de kansen op lokaal recidief (T_R) en lymfogene uitzaaiing (N_{ru}) elkaar?
- waardoor wordt de kans op regionair recidief (N_R) bepaald en hoe groot is die kans?

De antwoorden op deze vragen zijn van groot belang voor de indicatiestelling tot de behandeling.

Voor het meer-dimensionale onderzoek zullen van de tumorkenmerken alleen de factoren grootte (lengte \times breedte) en groeiwijze worden gebruikt. Tumorlocalisatie en -uitbreiding blijven buiten beschouwing, omdat deze factoren in het twee-dimensionale onderzoek geen verband bleken te hebben met de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up (fig. 20, blz. 85).

3.1 De kans op lokaal recidief, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor, onafhankelijk van de lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling.

In het twee-dimensionale onderzoek is gebleken, dat de kans op lokaal recidief samenhangt met de grootte (T_{lb}) en niet met de groeiwijze (T_{gw}) van de tumor (fig. 20, blz. 85). Dit sluit echter de mogelijkheid niet uit, dat de groeiwijze bij uitsluitend kleine of bij uitsluitend grote tumoren wel verband houdt met de kans op lokaal recidief. Ook zou kunnen blijken, dat de correlatie tussen tumorgrootte en lokaal recidief uitsluitend bij oppervlakkige of uitsluitend bij infiltratief groeiende tumoren aanwezig is.

De gegevens in tabel 70 kunnen het antwoord op bovengenoemde vraagstellingen geven.

Tabel 70 Frekwentieverdeling van lokaal recidief bij indeling naar groepen van grootte (T_{lb}) en groeiwijze (T_{gw}) van de tumor.

	Oppervlakkig		Infiltratief		
	$T < 6 \text{ cm}^2$	$T \geq 6 \text{ cm}^2$	$T < 6 \text{ cm}^2$	$T \geq 6 \text{ cm}^2$	
$T_R -$	33	14	69	52	168
$T_R +$	27	8	39	66	140
	60	22	108	118	308

In dit drie-dimensionale onderzoek wordt bevestigd (zie ook tabel 67, blz. 80), dat de kans op lokaal recidief niet significant verschilt tussen oppervlakkig groeiende en infiltratief groeiende tumoren ($X^2 = 0.35$).

Bij nadere analyse wordt geen verband gevonden tussen groeiwijze en lokaal recidief bij onderverdeling in een groep kleine tumoren ($X^2 = 1.28$) en een groep grote tumoren ($X^2 = 2.85$). De reeds bekende correlatie (zie ook tabel 69, blz. 84) tussen tumorgrootte en lokaal recidief ($X^2 = 5.67$) blijkt nu uitsluitend bij infiltratief groeiende tumoren gevonden te worden ($X^2 = 8.91$). Bij oppervlakkig groeiende tumoren is de kans op lokaal recidief dezelfde voor kleine en grote tumoren ($X^2 = 0.49$).

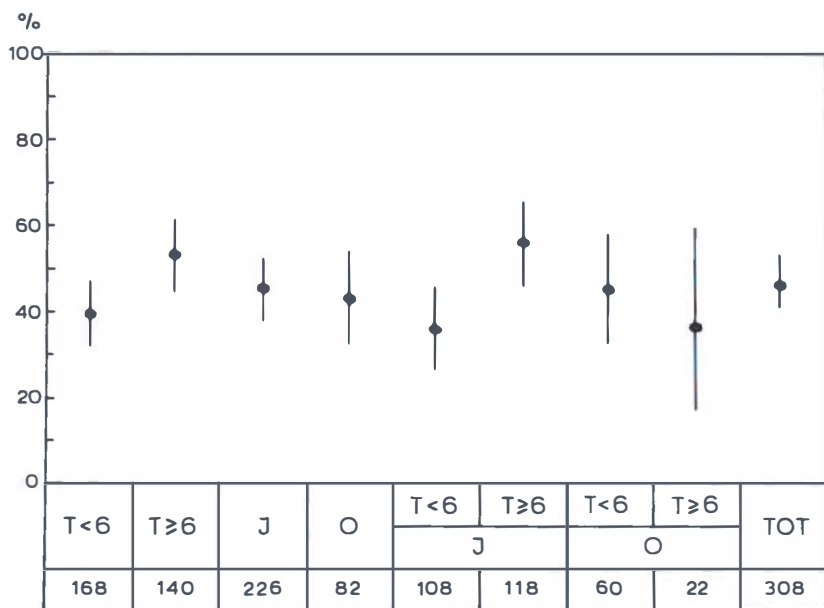


Fig. 21 De kans op lokaal recidief, bij indeling naar grootte (T_{1b}) en groeiwijze (T_{gw}) van de tumor.

De kans op lokaal recidief, in zijn afhankelijkheid van grootte en groeiwijze van de tumor, wordt derhalve als volgt samengevat:

- bij kleine ($T < 6 \text{ cm}^2$), infiltratief groeiende tumoren bedraagt de kans op lokaal recidief 36%
- bij grote ($T \geq 6 \text{ cm}^2$), infiltratief groeiende tumoren bedraagt de kans op lokaal recidief 56%
- bij oppervlakkig groeiende tumoren bedraagt de kans op lokaal recidief 43%

3.2 De kans op lokaal recidief, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor en van de aanwezigheid van lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling

Aan het vorige, drie-dimensionale onderzoek, kan een vierde dimensie worden toegevoegd, namelijk de aan- of afwezigheid van lymfomen bij het begin van de behandeling. De informatie voor dit onderzoek wordt in tabel 71 gegeven.

Tabel 71 Frekwentieverdeling van lokaal recidief, bij indeling naar groepen van grootte en groeiwijze van de tumor en naar lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling.

	N ₀				N ₁₊₂₊₃				
	oppervlakkig		inilftratief		oppervlakkig		infiltratief		
	T <6 cm ²	T ≥6 cm ²	T <6 cm ²	T ≥6 cm ²	T <6 cm ²	T ≥6 cm ²	T <6 cm ²	T ≥6 cm ²	
T _R —	32	14	65	39	1	0	4	14	169
T _R +	27	7	35	50	0	1	4	17	141
	59	21	100	89	1	1	8	31	310

Uit het twee-dimensionale onderzoek was reeds bekend (tabel 68, blz. 81), dat de kans op lokaal recidief niet afhankelijk was van de afwezigheid (N_0) of aanwezigheid (N_{1+2+3}) van lymfogene uitzaaiingen bij het begin van de behandeling. De kleine getallen in tabel 71 maken wel duidelijk, dat in de N_{1+2+3} groep een verdeling naar groeiwijze uit het oogpunt van statistische bewerking zinloos is geworden. Bij verdeling naar tumorgrootte in de N_{1+2+3} groep blijkt, dat de kansen op lokaal recidief dezelfde zijn voor kleine en grote tumoren ($X^2 = 0.40$).

De enig overblijvende vraag is nu, of de conclusies a, b en c uit het voorgaande onderzoek (3.1) onveranderd gelden bij patiënten, die bij het begin van de behandeling geen lymfomen hadden (N_0). Het antwoord op deze vraag is bevestigend, zoals blijkt bij vergelijking van fig. 21 met fig. 22.

De kans op lokaal recidief, in zijn afhankelijkheid van grootte en groeiwijze van de tumor, bij patiënten zonder lymfogene uitzaaiing (N_0) wordt derhalve als volgt samengevat:

- a. bij kleine ($T < 6 cm^2$), infiltratief groeiende tumoren en afwezigheid van lymfomen bij het begin (N_0) bedraagt de kans op lokaal recidief 35%

- b. bij grote ($T \geq 6 \text{ cm}^2$), infiltratief groeiende tumoren en afwezigheid van lymfomen bij het begin (N_0) bedraagt de kans op lokaal recidief 56%
- c. bij oppervlakkig groeiende tumoren en afwezigheid van lymfomen bij het begin (N_0) bedraagt de kans op lokaal recidief 43%
- d. bij aanwezigheid van lymfomen bij het begin (N_{1+2+3}) bedraagt de kans op lokaal recidief 54%

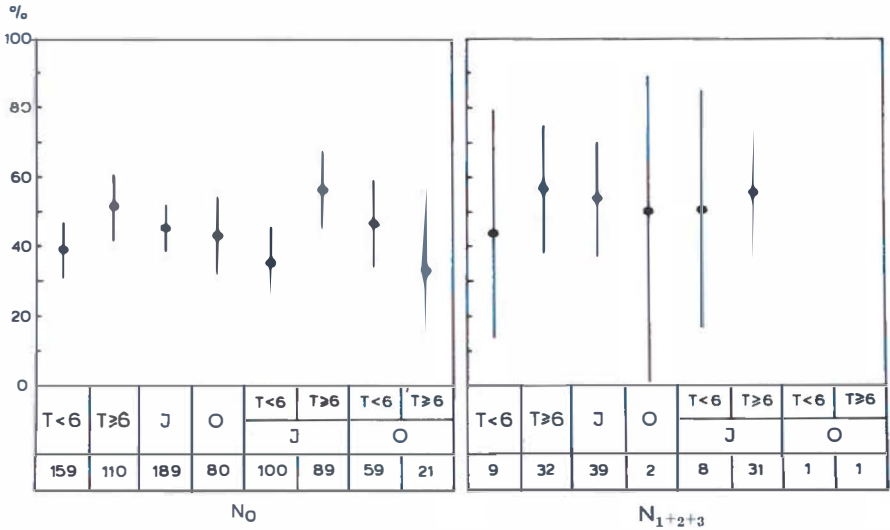


Fig. 22 De kans op lokaal recidief, bij indeling naar grootte en groeiwijze van de tumor, bij patiënten zonder (N_0) en met lymfomen bij het begin van de behandeling (N_{1+2+3}). Bij N_{1+2+3} gevallen is de tendens van de kans overeenkomstig die bij N_0 gevallen; de aantallen zijn klein en geven dientengevolge een grotere spreiding in het 95% b.g.

3.3 De kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor

In het twee-dimensionale onderzoek is gebleken (fig. 20, blz. 85), dat er een significante correlatie bestond tussen de groeiwijze van de tumor en de lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up (N_{fu}). Er was geen verschillende kans op lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up tussen kleine en grote tumoren. Deze bevindingen zullen worden getoetst in een drie-dimensionaal onderzoek, waarvoor de informatie wordt verstrekt in tabel 72.

De resultaten van dit drie-dimensionale onderzoek zijn afgebeeld in fig. 23.

Tabel 72 Frekwentieverdeling van lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, bij indeling naar groepen van grootte en groeiwijze van de tumor.

	Oppervlakkig		Infiltratief		
	T < 6 cm²	T ≥ 6 cm²	T < 6 cm²	T ≥ 6 cm²	
N	40	12	42	38	132
N _{fu}	19	9	60	60	148
	59	21	102	98	280

De kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, in zijn afhankelijkheid van grootte en groeiwijze van de tumor, wordt derhalve als volgt samengevat:

- a. bij oppervlakkige tumoren bedraagt de kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up 35%
- b. bij infiltratief groeiende tumoren bedraagt de kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up 60%
- c. tussen kleine en grote tumoren bestaat geen verschil in kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up

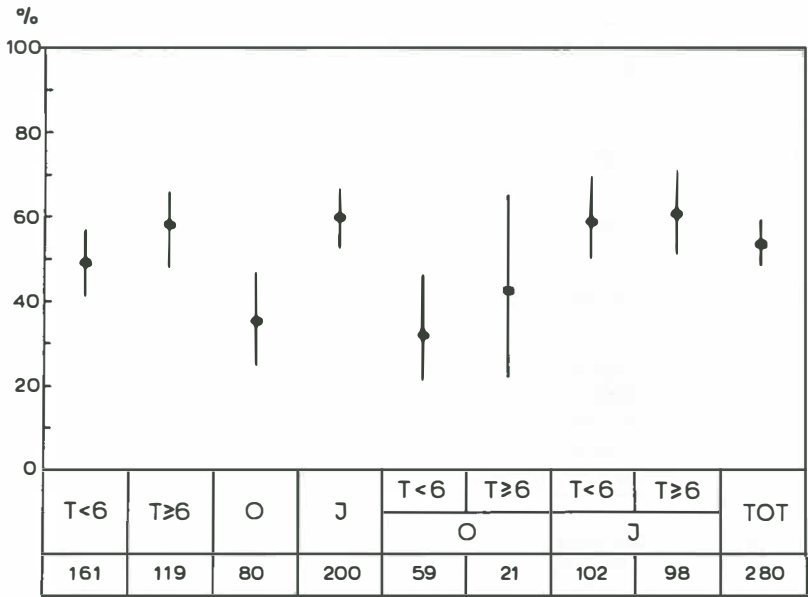


Fig. 23 De kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, bij indeling naar grootte en groeiwijze van de tumor.

3.4 De samenhang tussen de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, onafhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor

In het twee-dimensionale onderzoek (fig. 19, blz. 82) werd reeds vastgesteld, dat er een significante correlatie bestond tussen het optreden van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up. Daarbij werd echter opgemerkt, dat na het manifest worden van een lokaal recidief lymfogene uitzaaiing kan volgen, maar dat ook het omgekeerde mogelijk is. Na het manifest worden van lymfomen kan namelijk alsnog een lokaal recidief tevoorschijn komen.

Deze waarnemingen zijn mogelijk geworden als gevolg van de destijds geldende opvatting, dat er geen indicatie bestond voor „profylactische” behandeling van de hals; bij alle N_0 gevallen werd dan ook uitsluitend de tumor behandeld, waarna werd afgewacht of er lokaal recidief en/of lymfogene uitzaaiing zou volgen.

De samenhang tussen lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing kan worden verduidelijkt, door van beide factoren de volgorde van optreden te onderzoeken. Door het gebruik van deze tijdsfactor ontstaat hier dus een meer-dimensionaal onderzoek. In tabel 73 worden alle curatief behandelde N_0 gevallen opnieuw geanalyseerd (zie ook fig. 19, blz. 82).

Tabel 73 Frekwentie en volgorde van optreden van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing, bij curatief bedoelde behandeling van patienten met tongcarcinoom, die bij binnenkomst geen lymfomen hadden (N_0).

geen lokaal recidief, geen lymfogene uitzaaiing	85
uitsluitend lokaal recidief	45
uitsluitend lymfogene uitzaaiing	76
zowel lokaal recidief als lymfogene uitzaaiing	
a. eerst lokaal recidief, later lymfogene uitzaaiing	37
b. gelijktijdig lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing	27
c. eerst lymfogene uitzaaiing, daarna lokaal recidief	19
d. onbekend tijdstip van optreden	1
totaal aantal curatief behandelde N_0 gevallen	290

Uit bovenstaande analyse kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- a. de kans, dat er geen lokaal recidief, noch lymfogene uitzaaiing ontstaat bedraagt $\frac{85}{290} = 29\%$ (24% — 34%).
- b. achteraf beschouwd is in $\frac{45 + 84}{290} = 44\%$ (38% — 49%) der gevallen lokaal recidief ontstaan; dit percentage werd reeds geanalyseerd ten aanzien van grootte en groeiwijze van de tumor (3.2); in een aantal der gevallen manifesteerde het locale recidief zich, nadat reeds eerder lymfogene uitzaaiing was opgetreden.
- c. achteraf beschouwd is in $\frac{76 + 84}{290} = 55\%$ (48% — 59%) der gevallen lymfogene uitzaaiing ontstaan; dit percentage werd reeds geanalyseerd ten aanzien van grootte en groeiwijze van de tumor (3.3); in een aantal der gevallen manifesteerden de lymfomen zich, nadat reeds eerder een lokaal recidief was opgetreden.
- d. zodra er een lokaal recidief zichtbaar wordt is de kans, dat later alsnog lymfogene uitzaaiing zal volgen $\frac{37}{45 + 37} = 45\%$ (34% — 57%).
- e. zodra er lymfogene uitzaaiing manifest wordt is de kans, dat later alsnog lokaal recidief zal volgen $\frac{19}{76 + 19} = 20\%$ (12% — 29%).

De laatste twee conclusies kunnen nog beter worden geformuleerd. Men kan de conclusie ad d) ook als volgt lezen: zodra er een lokaal recidief bestaat is er 45% kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing. Dit percentage lijkt hoog genoeg om in deze gevallen „electieve” behandeling van de hals toe te voegen aan de behandeling van het locale recidief. Deze stelling zal nog moeten worden geanalyseerd ten aanzien van grootte en groeiwijze van de tumor (3.5).

De conclusie ad e) zou ook aldus geformuleerd kunnen worden: zodra lymfomen manifest worden bestaat er 20% kans op aanwezigheid van een occult lokaal recidief. Dit percentage lijkt te laag om in deze gevallen steeds een gecombineerde behandeling gerechtvaardigd te achten. De extra risico's van de veel grotere behandelingsprocedure wegen hier te zwaar tegenover een kans op aanwezigheid van lokaal recidief van slechts 20%. Het lijkt echter wel dringend gewenst om, voordat met behandeling van de lymfogene uitzaaiing wordt begonnen, zo groot mogelijke zekerheid te verkrijgen over de eventuele aanwezigheid van een occult lokaal recidief. Hiertoe zijn proefexcisies de aangewezen methode. Het risico van proefexcisies, met name wanneer deze in bestraald gebied worden genomen, lijkt hier geringer dan het risico van een miskend lokaal recidief. Ook deze conclusie zal nog worden geanalyseerd ten aanzien van grootte en groeiwijze van de tumor (3.5).

Het zojuist beschreven onderzoek roept een aantal veronderstellingen op, ten aanzien van de vraag naar oorzaak en gevolg bij het optreden van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing.

Men kan veronderstellen, dat bij lokaal recidief grotere kans ontstaat op lymfogene uitzaaiing. Door het aanwezig blijven van een tumor-rest, die zich na enige tijd als lokaal recidief manifesteert, ontstaat immers een langduriger expositie aan de kans op uitzaaiing. Wanneer deze veronderstelling juist zou zijn, moet men eerst het locale recidief en daarna de lymfogene uitzaaiing waarnemen. Deze volgorde werd in $\frac{37}{83} = 45\%$ der gevallen gezien (tabel 73, blz. 92).

Een verklaring voor het later tevoorschijn komende locale recidief ($\frac{19}{83} = 23\%$ der gevallen) kan zijn, dat in deze gevallen de tumor-rest langdurig gevangen blijft in het littekengebied van de eerste behandeling. Men veronderstelt hier, dat dit vooral bij bestraling het geval zou kunnen zijn. Het is in dit opzicht opvallend, dat in 15 van de 19 gevallen, waarbij het locale recidief zich later dan de lymfomen manifesteerde, de tumor radiologisch was behandeld. In 2 gevallen was een combinatie van radiotherapie en chirurgische behandeling gegeven en in slechts 2 gevallen uitsluitend chirurgische behandeling. De kleine getallen staan hier geen statistische bewerking toe.

Tenslotte is het mogelijk, dat de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing gelijktijdig en in gelijke mate worden beïnvloed vanuit de tumor. Recidief en metastasen zouden dan gelijktijdig manifest worden; dit werd gezien in $\frac{27}{83} = 33\%$ ($23\%-44\%$) der gevallen.

3.5 De samenhang tussen de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor

Het is mogelijk aan het vorige onderzoek (3.4) nog de dimensies grootte en groeiwijze toe te voegen; wellicht zullen de conclusies a t/m e daardoor nog gemodificeerd worden. De kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor, werden reeds beschreven (3.2 en 3.3). Daarom zullen hier alleen de volgende vragen worden beoordeeld:

- hoe groot is de kans, dat geen lokaal recidief noch lymfogene uitzaaiing ontstaat (voor de gehele N_0 groep bedroeg deze kans 29%)?
- hoe groot is de kans op aanwezigheid van occulte lymfogene metastasering, bij het manifest worden van lokaal recidief (voor de gehele N_0 groep bedroeg deze kans 45%)?

- c. hoe groot is de kans op aanwezigheid van occult lokaal recidief, bij het manifest worden van lymfogene uitzaaiing (voor de gehele N_0 groep bedroeg deze kans 20%)?

De informatie voor deze vragen wordt gegeven in tabel 74 (zie ook tabel 73, blz. 92).

Tabel 74 Frekwentie en volgorde van optreden van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing, bij indeling naar groepen van grootte en groeiwijze van de tumor.

	Oppervlakkig		Infiltratief		
	$T < 6 \text{ cm}^2$	$T \geq 6 \text{ cm}^2$	$T < 6 \text{ cm}^2$	$T \geq 6 \text{ cm}^2$	
Geen T_R , geen N_{fu}	21	9	33	19	82
Uitsluitend T_R	19	3	8	13	43
Uitsluitend N_{fu}	11	5	32	20	68
Zowel T_R als N_{fu} : eerst T_R , daarna N_{fu}	5	1	13	14	33
gelijktijdig T_R en N_{fu}	1	1	6	16	24
eerst N_{fu} , daarna T_R	2	2	8	7	19
Totaal	59	21	100	89	269

- a. De kans, dat geen lokaal recidief noch lymfogene uitzaaiing ontstaat blijkt niet te verschillen tussen kleine en grote tumoren ($X^2 = 2.22$). Het verschil tussen oppervlakkige en infiltratief groeiende tumoren is evenmin significant ($X^2 = 2.65$). Bij grote tumoren ($T \geq 6 \text{ cm}^2$) is er wel een significant verschil tussen oppervlakkige en infiltratief groeiende tumoren ($X^2 = 4.14$). Bij grote tumoren is de kans dat geen lokaal recidief noch lymfogene uitzaaiing ontstaat bij infiltratieve groei 21% en bij oppervlakkige groei 43%. De verschillen tussen de 4 groepen van groeiwijze en grootte worden afgebeeld in fig. 24.
- b. De kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing, bij het manifest worden van lokaal recidief, bedroeg gemiddeld 45%. Deze kans blijkt niet te verschillen tussen kleine en grote tumoren ($X^2 = 0.53$), maar wel tussen oppervlakkige en infiltratief groeiende tumoren ($X^2 = 0.72$). Bij oppervlakkige tumoren bedraagt deze kans $\frac{6}{28} = 21\%$, bij infiltratief groeiende tumoren $\frac{27}{48} = 56\%$ (fig. 25).

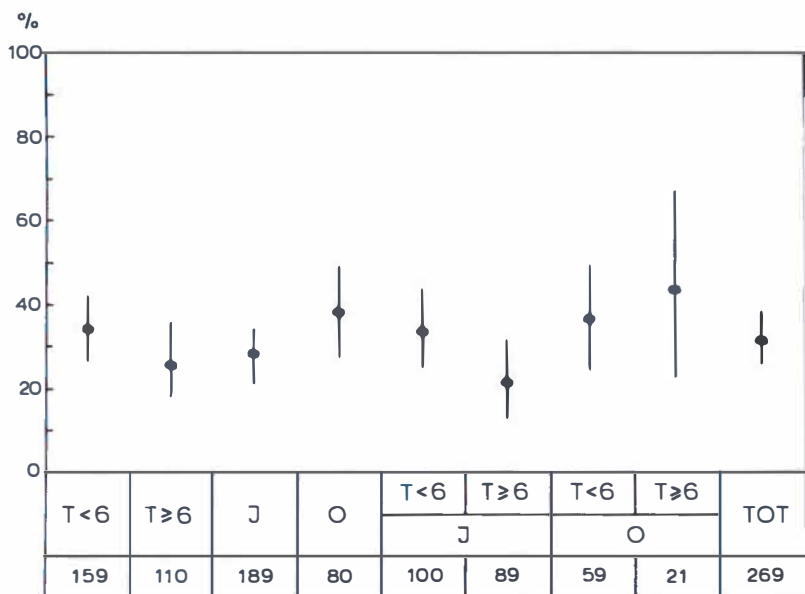


Fig. 24 De kans dat er geen lokaal recidief noch lymfogene uitzaaiing ontstaat, als afhankelijk van tumorgrootte en tumorgroeiwijze.

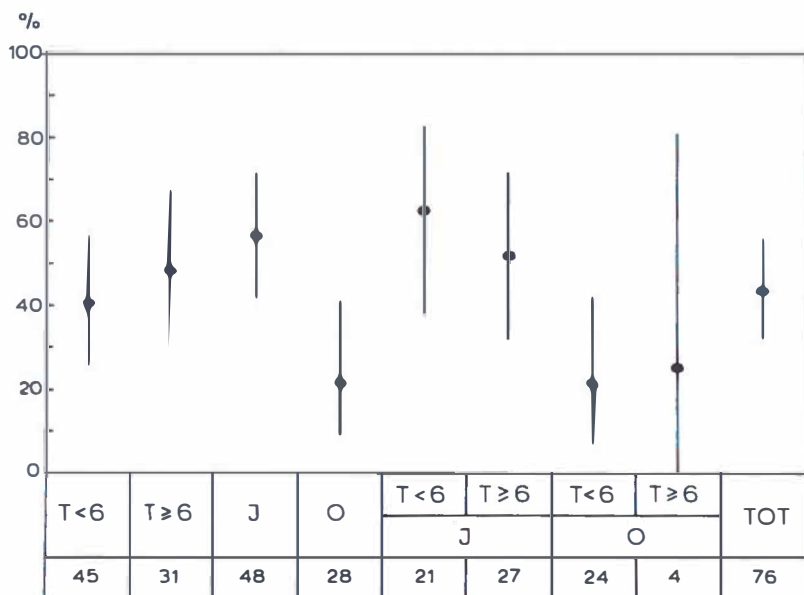


Fig. 25 De kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing bij het manifest worden van lokaal recidief, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor.

Noch bij oppervlakkige, noch bij infiltratief groeiende tumoren wordt er een verschil gevonden tussen kleine en grote tumoren in de kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing.

Bij kleine tumoren is het verschil tussen oppervlakkige en infiltratief groeiende tumoren betreffende deze kans het grootst; voor oppervlakkige tumoren bedraagt deze kans 21%, voor infiltratief groeiende tumoren 62%.

De kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing bij het manifest geworden lokaal recidief, wordt dus door de groeiwijze beïnvloed en niet door de grootte van de tumor.

- c. De kans op aanwezigheid van occult lokaal recidief, bij het manifest worden van lymfogene uitzaaiing, bedroeg gemiddeld 20%. Deze kans blijkt niet afhankelijk te zijn van de grootte of de groeiwijze van de tumor ($X^2 = 0.70$ en $X^2 = 0.05$).

3.6 De kans op regionair recidief, bij lymfogene uitzaaiing bij het begin en tijdens de follow-up

Bij het beschouwen van de kans op regionair recidief wordt vanzelfsprekend uitsluitend gesproken over patienten, bij wie de lymfogene uitzaaiingen met curatieve bedoelingen werden behandeld. De wijze van behandeling staat daarbij thans niet ter discussie. Dit onderzoek beoogt namelijk na te gaan welke factoren, onafhankelijk van de wijze van behandeling, de kans op regionair recidief beïnvloeden. Het lijkt daarom verantwoord in dit onderzoek aan het manifest worden van heterolaterale lymfogene uitzaaiing dezelfde waarde toe te kennen als aan regionair recidief. Deze reden, en het feit dat de vijf-jaars overlevingsgrens hier niet in het geding is, maken dat de aantallen hoger zijn, dan die in tabel 59 (blz. 65).

De informatie voor dit onderzoek wordt gegeven in tabel 75. Het blijkt, dat de kans op regionair recidief niet verschilt tussen lymfogene uitzaaiing bij het begin en tijdens de follow-up ($X^2 = 0.19$).

Tabel 75 Frekwentieverdeling van regionair recidief (N_R) naar groepen van lymfogene uitzaaiing.

	N_0		N_{1+2+3}	
	\bar{N}	N_{fu}	N_{bb}	
N_R-		52	14	66
N_R+		71	16	87
		123	30	153

3.7 De kans op regionair recidief, afhankelijk van grootte en groeiwijze van de tumor

Omdat in het voorgaande kon worden aangetoond, dat de kansen op regionair recidief niet afhankelijk zijn van het tijdstip van optreden der lymfomen (N_{bb} resp. N_{tu}), kunnen deze groepen voor het hier volgende onderzoek tesamen worden genomen. Eerst zal worden onderzocht of de grootte van de tumor de kans op regionair recidief nog beïnvloedt (tabel 76), daarna wordt dit onderzoek herhaald t.o.v. de groeiwijze van de tumor (tabel 77).

Tabel 76 Frekwentieverdeling van regionair recidief (N_R), afhankelijk van de grootte van de tumor. De verschillen in kans op regionair recidief zijn niet significant ($X^2 = 0.04$, $X_c^2 = 3.84$)

	$N_{tu} + N_{bb}$		
	$T < 6 \text{ cm}^2$	$T \geq 6 \text{ cm}^2$	
N_{R-}	31	30	61
N_{R+}	41	37	78
	72	67	139

Tabel 77 Frekwentieverdeling van regionair recidief (N_R), afhankelijk van de groeiwijze van de tumor. De verschillen zijn significant ($X^2 = 6.53$, $X_c^2 = 3.84$)

	$N_{tu} + N_{bb}$		
	oppervlakkig	infiltratief	
N_{R-}	14	51	65
N_{R+}	6	78	84
	20	129	149

De resultaten van dit onderzoek zijn afgebeeld in fig. 26.

De conclusie luidt nu aldus:

- wanneer de tumor oppervlakkig is (of was) bedraagt de kans op regionair recidief (N_R) na curatief bedoelde behandeling van lymfogene uitzaaiingen 30%; uitsluitend bij lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up bedraagt deze kans 28%.
- wanneer de tumor infiltratief groeit (of groeide) bedraagt de kans op regionair recidief (N_R) 61%; uitsluitend bij lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up bedraagt deze kans 62%.

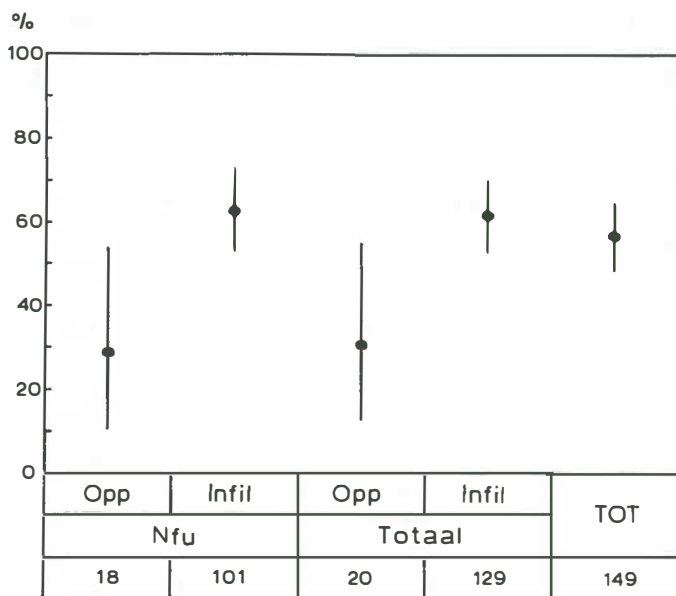


Fig. 26 De kans op regionair recidief bij groepen van lymfogene uitzaaiing, afhankelijk van de groeiwijze van de tumor.

3.8 De kans op regionair recidief, afhankelijk van het optreden van lokaal recidief

Vanzelfsprekend is het nog van belang te weten, of het optreden van lokaal recidief de kans op regionair recidief ongunstig beïnvloedt. Dit blijkt niet het geval te zijn ($X^2 = 0.00$).

De gegevens voor dit onderzoek worden gegeven in tabel 78.

Tabel 78 Frekwentieverdeling van regionair recidief (N_R), afhankelijk van het optreden van lokaal recidief (T_R).

	$N_{fu} + N_{bb}$		
	T_{R-}	T_{R+}	
N_{R-}	28	38	66
N_{R+}	36	49	85
	64	87	151

3.9 Samenvatting

Het meer-dimensionale onderzoek heeft een aantal twee-dimensionale correlaties verduidelijkt.

Het verband tussen de grootte van de tumor en de kans op lokaal recidief bleek uitsluitend bij infiltratieve groeiwijze te bestaan.

De samenhang tussen het ontstaan van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up kon alleen beoordeeld worden, nadat de volgorde van het ontstaan in de vergelijking was opgenomen. Daarbij werden een aantal theorieën ontwikkeld over de ontstaanswijzen van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing. Vanzelfsprekend kan de lymfogene uitzaaiing een gevolg zijn van het locale recidief, maar een retrograde ontstaanswijze van het locale recidief is ook mogelijk.

Tenslotte is gebleken, dat de kans op regionair recidief een significante correlatie heeft met de groeiwijze van de tumor.

De kansen op lokaal recidief, lymfogene uitzaaiing en regionair recidief kunnen als volgt worden samengevat (deze kansberekening is uiteraard alleen van toepassing bij de indicatiestelling tot en de techniek van behandeling, zoals die in de periode 1950 – 1964 in het A.V.L. en het R.R.T.I. gebruikelijk was).

De kans op lokaal recidief bedraagt bij kleine infiltratief groeiende tumoren 36% en bij grote infiltratief groeiende tumoren 56%. Bij oppervlakkige tumoren bedraagt de kans op lokaal recidief 43%. Indien de patient geen lymfogene uitzaaiing heeft bij het begin van de behandeling, bedragen deze kansen resp. 35%, 56% en 43%.

De kans op lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up bedraagt bij oppervlakkige tumoren 35% en bij infiltratief groeiende tumoren 60%.

Zodra tijdens de follow-up een lokaal recidief manifest wordt, is de kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing 45%. Deze kans bedraagt echter 21% wanneer oorspronkelijk een oppervlakkige tumor aanwezig was; indien de oorspronkelijke tumor een infiltratief groeiende tumor was, bedraagt de kans op aanwezigheid van occulte lymfogene uitzaaiing 56%.

Zodra tijdens de follow-up lymfogene uitzaaiing manifest wordt, bedraagt de kans op aanwezigheid van een occult lokaal recidief 20%.

4 Conclusie

De twee- en meer-dimensionale onderzoeken hebben kunnen aantonen, op welke wijzen de tumorkenmerken van tongkanker samenhangen met de kansen op lokaal recidief, lymfogene uitzaaiing en regionair recidief. De resultaten van deze analyse zijn afgebeeld in een correlatie-diagram (fig. 27).

Men dient te beseffen, dat de vorm van dit correlatiediagram sterk bepaald wordt door de destijds geldende indicatiestelling voor de behandeling. Volgens die indicatiestelling werd nimmer een zogenaamde „profylactische” behandeling van de hals toegepast. Dank zij dit consequent doorgevoerde standpunt werd het mogelijk lokaal en

regionair recidief scherp van elkaar te onderscheiden. Bovendien werd hierdoor een, welhaast unieke mogelijkheid gegeven een onderzoek in te stellen naar de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing en naar de onderlinge samenhang tussen deze factoren. Vooral dit laatste onderzoek blijkt belangrijke gegevens op te leveren.

De kans op lymfogene uitzaaiing blijkt bijvoorbeeld sterk afhankelijk te zijn van het optreden van lokaal recidief, terwijl het omgekeerde – zij het in veel mindere mate – ook het geval kan zijn.

De bovenstaande formulering houdt in, *dat men nimmer een indicatie mag stellen tot „profylactische” behandeling van de hals, zonder daarin de kans op lokaal recidief te verdisconteren.* Deze stelling vraagt nadere analyse.

Het onderzoek in hoofdstuk VI (fig. 8, blz. 66) heeft aangetoond, dat de prognose van patiënten met tongkanker in de eerste plaats wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van lymfogene uitzaaiing

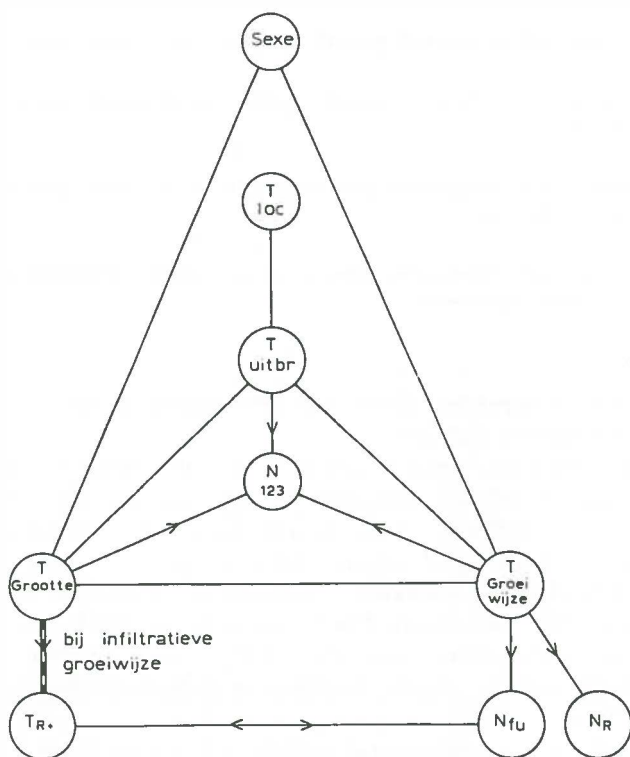


Fig. 27 Het lijnen-diagram van factoren, die de prognose bij het tongcarcinoom beïnvloeden. De verbindingslijnen betekenen, dat tussen de diverse factoren significante correlaties bestaan. De pijlen geven de richting aan van oorzaak naar gevolg.

bij het begin van de behandeling. Bij patiënten zonder deze uitzaaiing (N_0) wordt de prognose nader gedefinieerd door de groeiwijze respectievelijk de grootte van de tumor. Deze wetenschap maakt het mogelijk patiënten met tongcarcinoom in te delen naar groepen, die te hanteren zijn als een klassificatie naar prognose. Tussen deze groepen bestaan, onafhankelijk van de methoden van behandeling, significant verschillende kansen op lokaal recidief, lymfogene uitzaaiing en regionair recidief.

Verdeling der patiënten naar prognose.

I	Tumor die oppervlakkig en/of exofytisch groeit, kleiner dan 6 cm ² , geen lymfomen.
II	Tumor die oppervlakkig en/of exofytisch groeit, groter dan of gelijk aan 6 cm ² , geen lymfomen.
III	Tumor die infiltratief groeit*, kleiner dan 6 cm ² , geen lymfomen.
IV	Tumor die infiltratief groeit, groter dan of gelijk aan 6 cm ² , geen lymfomen.
V	Tumor van onbepaalde grootte en groeiwijze, beweeglijke homolaterale lymfomen.
VI	Tumor van onbepaalde grootte en groeiwijze, gefixeerde en/of heterolaterale lymfomen.

Bovenstaande groepering vindt zijn bevestiging in de verschillende kansen op overleving (fig. 28).

De overlevingskans blijkt in groep II nog iets beter te zijn dan in groep I, maar de getallen zijn hier te klein om aan dit verschil een betekenis toe te kennen. Opnieuw kan men echter veronderstellen, dat de tumoren in groep II behoren tot een bijzondere groep; wellicht zijn hier inderdaad zogenaamd „verruceuze” tumoren in het spel (Friedell c.s. 1941, Ackerman 1948, Goethals c.s. 1963), waarvoor de vijf-jaars overlevingskans gemiddeld 75% zou bedragen.

Met behulp van de zojuist beschreven groepsindeling kunnen de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing nog verder worden geanalyseerd. Deze verdergaande analyse zal in hoofdstuk IX worden gebruikt als basis voor een nieuwe indicatiestelling tot de behandeling.

* Infiltratieve groeiwijze omvat de klinische beelden: ulcus, subepitheliale tumor, necrotiserende tumor.

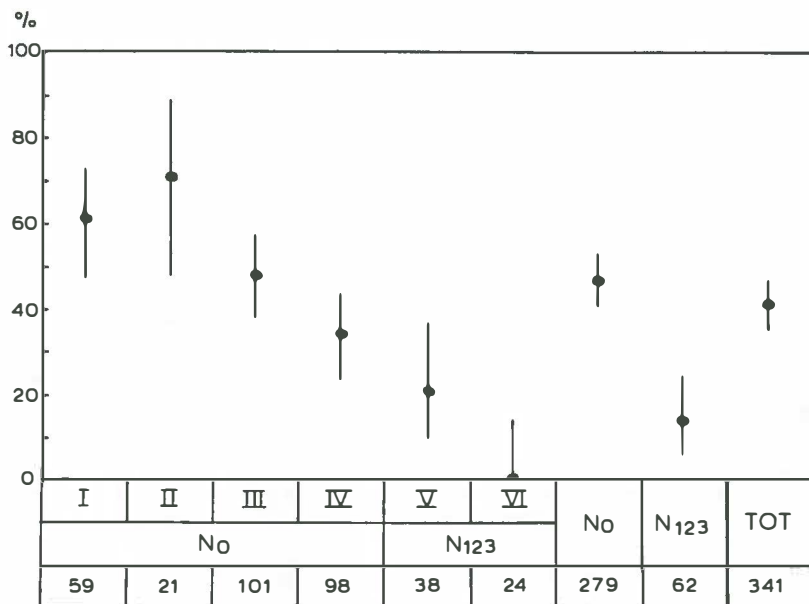


Fig. 28 De kans op vijf-jaars overleving, bij verdeling naar groepen met toenemende kansen op lokaal recidief, lymfogene uitzaaiing en regionair recidief.

De groepen I-IV kunnen worden beschouwd op de volgende kansen:

- de kans op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing: $P(T_{R+} \wedge N_{fu})$
- de kans op lokale genezing en lymfogene uitzaaiing: $P(T_{R-} \wedge N_{fu})$
- de kans op lokaal recidief en niet ontstaan van lymfogene uitzaaiing: $P(T_{R+} \wedge \bar{N})$
- de kans op lokale genezing en niet ontstaan van lymfogene uitzaaiing: $P(T_{R-} \wedge \bar{N})$

De informatie voor dit onderzoek wordt gegeven in tabel 79 (zie ook tabel 74). In fig. 29A-B zijn de kansberekeningen afgebeeld.

Tabel 79 Kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing, als afhankelijke van de groepsindeling.

	I	II	III	IV	
$T_{R+} \wedge N_{fu}$	8	4	27	37	76
$T_{R-} \wedge N_{fu}$	11	5	32	20	68
$T_{R+} \wedge \bar{N}$	19	3	8	13	43
$T_{R-} \wedge \bar{N}$	21	9	33	19	82
	59	21	100	89	269

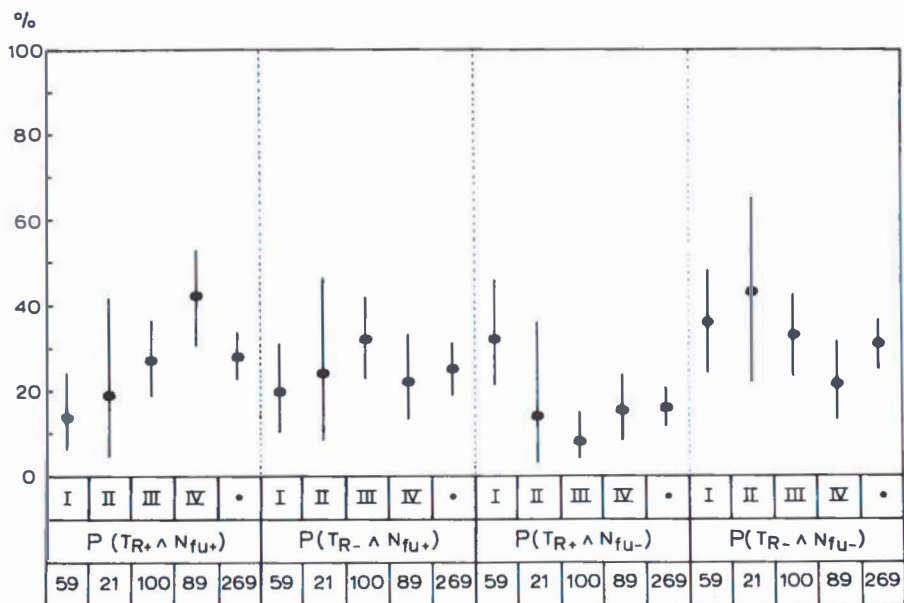


Fig. 29A Kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing, als afhankelijke van de groepsindeling.

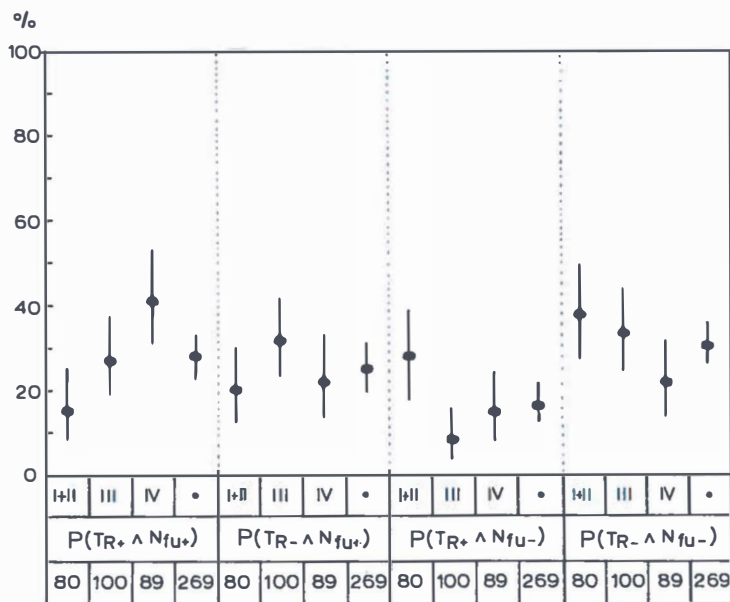


Fig. 29B Kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing, als afhankelijke van de groepsindeling.

Omwille van de getalsterkte kunnen de groepen I en II, waartussen geen significante verschillen bestaan, tesamen worden genomen (fig. 29B).

Commentaar: de gevonden significante verschillen bewijzen de bruikbaarheid van de groepsindeling voor toepassing bij de indicatiestelling tot electieve behandeling van de „klinisch negatieve hals”. Bij geen enkele patient kan met zekerheid worden voorspeld, welke van de vier beschreven verschijnselen ($T_R \wedge N_{tu}$) op de behandeling zullen volgen. Desalniettemin zal blijken, dat dit onderzoek zeer goed kan dienen voor het nemen van beslissingen ten aanzien van richtlijnen voor de behandeling (hoofdstuk IX).

De invloed van de curatief bedoelde behandeling op de prognose

Hoofdstuk VIII

1 *Inleiding*

In het voorgaande correlatie-onderzoek werd vastgesteld dat, onafhankelijk van de wijze van de curatief bedoelde behandeling, een aantal kenmerken de prognose beïnvloeden. De prognose werd daarbij uitgedrukt in de kans op vijf-jaars overleving en de kansen op lokaal recidief, lymfogene uitzaaiing en regionair recidief. Daarbij is tenslotte een groepsindeling ontstaan (blz. 102), die bij patiënten met tongcarcinoom kan worden gehanteerd als een klassificatie naar prognose.

Vanzelfsprekend bedoelt de behandeling de prognose gunstig te beïnvloeden. Het resultaat van de behandeling is daarbij enerzijds afhankelijk van de bij iedere patient aan te wijzen prognosebepalende kenmerken, anderzijds van de methode van de behandeling. Om derhalve de resultaten van de diverse methoden van behandeling te kunnen vergelijken, is een meer-dimensionaal onderzoek noodzakelijk.

2 *Curatief bedoelde behandeling van de tumor en de kans op lokaal recidief*

In dit onderzoek zullen drie groepen van behandelmethoden worden vergeleken, te weten een groep radiologisch behandelde patienten, een groep chirurgisch behandelde patienten en een groep patienten die met een combinatie van beide methoden werd behandeld.

Als methode van bestraling werd in de meerderheid der gevallen implantatie met radiumnaalden toegepast; in de laatste jaren van de periode 1950-1964 kreeg een klein aantal patienten megavolt-therapie.

Het is niet mogelijk de verschillende variaties in chirurgische techniek – excisie, diathermische excisie, coagulatie, coagulatie en excisie – onderling te vergelijken, omdat de getallen dan te klein worden voor statistische bewerking.

Om dezelfde reden heeft onderverdeling van de groep combinaties van behandelmethoden geen zin.

De resultaten van de drie behandelmethoden zullen worden gemeten aan de uiteenlopende frekwenties van lokaal recidief.

Als derde dimensie in dit onderzoek zal de verdeling in groepen

(blz. 102) van tumor-groeiwijze en tumor-grootte worden gebruikt. De informatie voor dit onderzoek wordt gegeven in tabel 80.

Het onderzoek in hoofdstuk VII (fig. 22, blz. 90) heeft reeds aangetoond dat de kans op lokaal recidief, onafhankelijk van de methode van behandeling, verschillend was voor drie groepen tumoren.

Tabel 80 Frekwentiever verschillen van lokaal recidief, bij verdeling naar groepen van behandelmethoden en groepen van tumorgroeiwijze en -grootte.

		Radiother.		Chirurgie		Combinaties		Totaal	
		T _{R-}	T _{R+}	T _{R-}	T _{R+}	T _{R-}	T _{R+}	T _{R-}	T _{R+}
I	T oppervlakkig, < 6 cm ²	25	22	3	5	4	0	32	27
II	T oppervlakkig, ≥ 6 cm ²	9	7	3	0	2	0	14	7
III	T infiltratief, < 6 cm ²	48	26	8	7	9	2	65	35
IV	T infiltratief, ≥ 6 cm ²	26	30	8	11	5	9	39	50
		108	85	22	23	20	11	150	119

Voor oppervlakkige tumoren (groep I + II) bedroeg deze kans 43%; voor kleine resp. grote infiltratief groeiende tumoren (groepen III resp. IV) waren deze kansen 35% en 56%.

Het hier te verrichten onderzoek is derhalve gericht op beantwoording van de volgende drie vragen:

- is de kans op lokaal recidief, na behandeling van oppervlakkig groeiende tongcarcinomen (groep I + II), verschillend tussen de drie behandelmethoden?
- is de kans op lokaal recidief, na behandeling van kleine infiltratief groeiende tongcarcinomen (groep III), verschillend tussen de drie behandelmethoden?
- is de kans op lokaal recidief, na behandeling van grote infiltratief groeiende tongcarcinomen (groep IV), verschillend tussen de drie behandelmethoden?

Beantwoording van deze vragen is uitsluitend mogelijk, wanneer de verdeling naar de drie therapiesoorten over de groepen I-IV homogeen was (tabel 80A). Dit was inderdaad het geval.

Ook bij samenvoegen van de groepen I en II, hetgeen zowel uit statistisch als klinisch oogpunt is toegestaan, ontstaan geen significante verschillen (tabel 80B).

Tabel 80^A Verdeling der therapiesoorten over de groepen I-IV. De verschillen zijn niet significant ($X^2 = 5.89$, $X_c^2 = 12.59$).

	I	II	III	IV	
Radiotherapie	47	16	74	56	193
Chirurgische behandeling	8	3	15	19	45
Combinaties	4	2	11	14	31
	59	21	100	89	269

Tabel 80^B Verdeling der therapiesoorten over de groepen I + II, III en IV ($X^2 = 5.29$, $X_c^2 = 9.49$).

	I + II	III	IV	
Radiotherapie	63	74	56	193
Chirurgische behandeling	11	15	19	45
Combinaties	6	11	14	31
	80	100	89	269

Een overzicht van de gegevens, waarmee de eerder genoemde vragen kunnen worden beantwoord, wordt afgebeeld in fig. 30A.

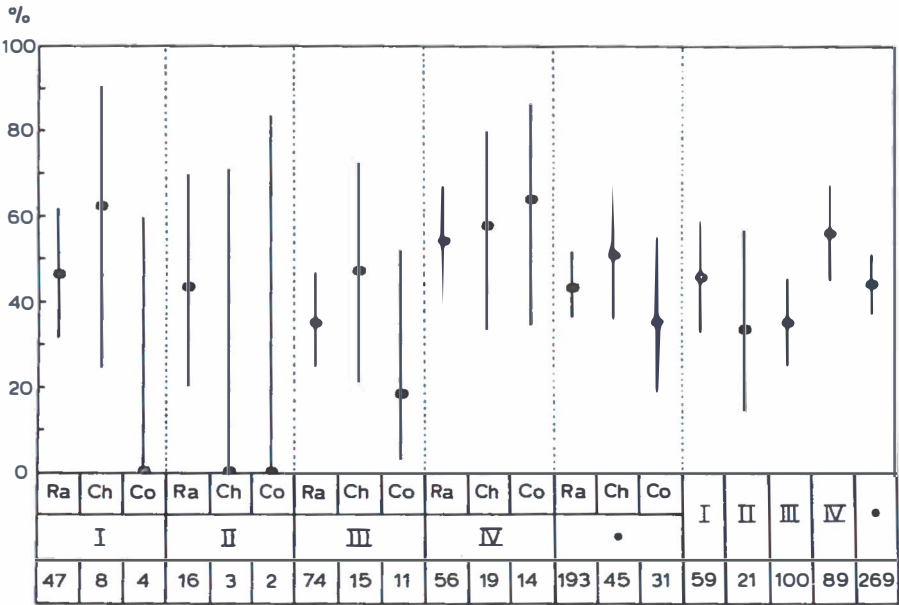


Fig. 30^A De kans op lokaal recidief, afhankelijk van de methode van behandeling en de groepsindeling.

Tengevolge van de kleine getalsterkten kunnen in deze verdeling geen significante verschillen worden aangetoond tussen de kansen op lokaal recidief bij de drie behandelmethoden. Wel wordt de indruk gewekt, dat bij de groepen I, II en III de beste resultaten worden verkregen met de gecombineerde behandelmethode (fig. 30B).

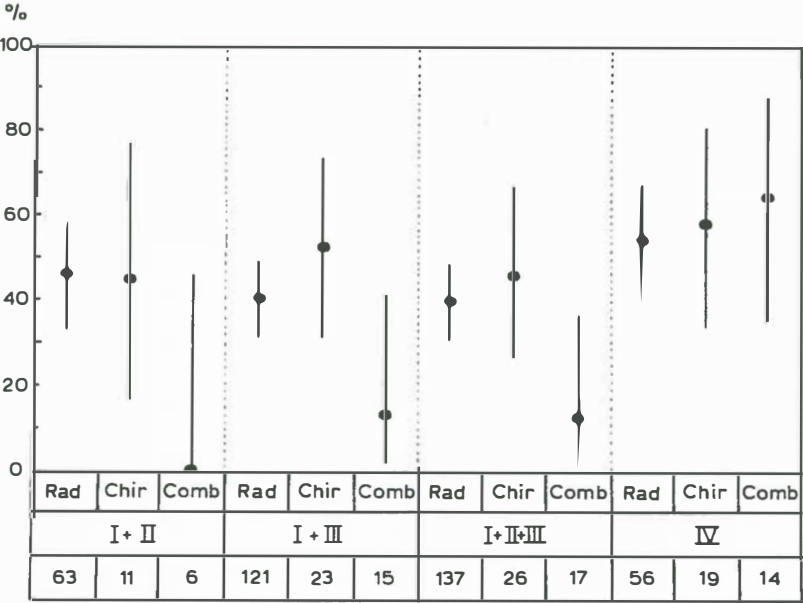


Fig. 30B De kans op lokaal recidief, afhankelijk van de methode van behandeling en de groeiwijze en de grootte van de tumor.

- De antwoorden op de drie hiervoor gestelde vragen luiden aldus:
- a. de kans op lokaal recidief is voor oppervlakkige tumoren bij gecombineerde behandeling kleiner dan bij radiologische of chirurgische behandeling.
 - b. de kans op lokaal recidief is voor kleine infiltratief groeiende tumoren bij gecombineerde behandeling kleiner dan bij radiologische of chirurgische behandeling.
 - c. de kans op lokaal recidief is voor grote infiltratief groeiende tumoren bij de drie behandelmethoden even groot.

Aan deze drie conclusies kan echter nog een vierde worden toegevoegd:

- d. de kans op lokaal recidief is voor oppervlakkig groeiende en kleine infiltratief groeiende tumoren bij gecombineerde behandeling significant kleiner (12%) dan bij radiologische (40%) of chirurgische (46%) behandeling.

3 *Verskillende technieken van dosimetrische berekening bij radium implantaties*

Twee variaties in de techniek van dosimetrische berekening laten zich vergelijken, namelijk de methode met, respectievelijk zonder reconstructie. Ook hierbij zal het onderzoek worden verricht met inachtneming van de conclusies uit hoofdstuk VII. De informatie voor dit onderzoek wordt verstrekt in tabel 81.

Tabel 81 Frekwentieverschillen van lokaal recidief na radiumimplantatie, afhankelijk van de techniek van dosimetrische berekening en de verdeling naar tumorgroeiwijze en -grootte.

		Rad. + reconstr.		Rad.— reconstr.		Totaal	
		T _{R-}	T _{R+}	T _{R-}	T _{R+}	T _{R-}	T _{R+}
I	T oppervlakkig, < 6 cm ²	13	13	11	7	24	20
II	T oppervlakkig, ≥ 6 cm ²	5	3	4	4	9	7
III	T infiltratief, < 6 cm ²	22	7	24	17	46	24
IV	T infiltratief, ≥ 6 cm ²	11	17	14	11	25	28
		51	40	53	39	104	79

Ook bij dit onderzoek zullen drie vragen beantwoord moeten worden:

- is de kans op lokaal recidief, na radiumimplantatie van oppervlakkig groeiende tongcarcinomen (groep I + II), afhankelijk van de vraag of voor de dosimetrische berekening gebruik werd gemaakt van de reconstructie-methode?
- is de kans op lokaal recidief, na radiumimplantatie van kleine infiltratief groeiende tongcarcinomen (groep III), afhankelijk van de vraag of voor de dosimetrische berekening werd gebruik gemaakt van de reconstructie-methode?
- is de kans op lokaal recidief, na radiumimplantatie van grote infiltratief groeiende tongcarcinomen (groep IV), afhankelijk van de vraag of voor de dosimetrische berekening werd gebruik gemaakt van de reconstructiemethode?

De informatie voor dit onderzoek wordt afgebeeld in fig. 31A.

In geen der vier groepen blijken significante verschillen gevonden te worden in de kans op lokaal recidief, als afhankelijke van de toegepaste methode van dosimetrische berekening. Ook bij samenvoegen

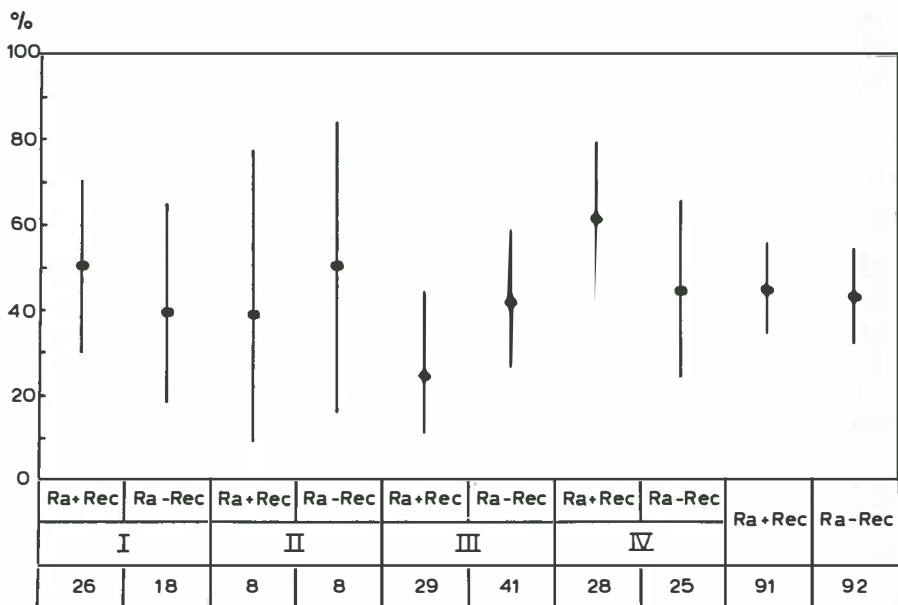


Fig. 31^A De kans op lokaal recidief na radiumimplantatie, afhankelijk van de techniek van dosimetrische berekening en de verdeling naar tumor-groeiwijze en -grootte.

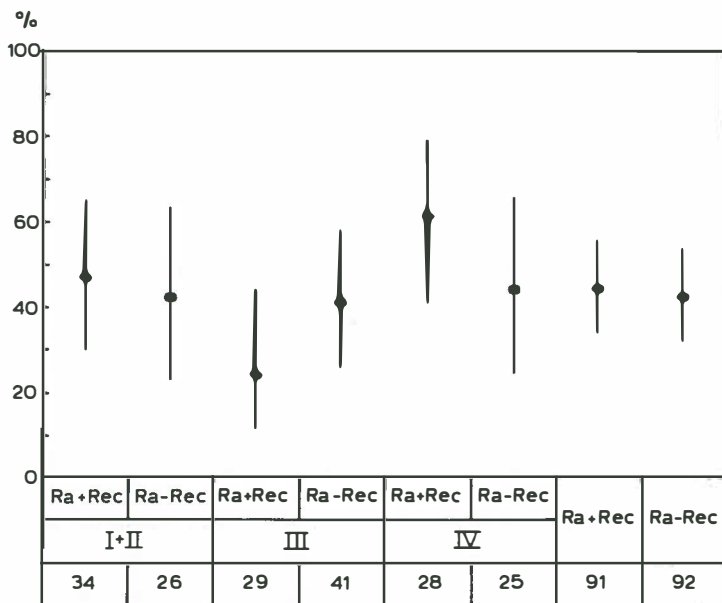


Fig. 31^B De kans op lokaal recidief na radiumimplantatie, afhankelijk van de techniek van dosimetrische berekening en de verdeling naar tumor-groeiwijze en -grootte.

van de groepen I en II ontstaan geen significante verschillen (fig. 31B). De drie hiervoren gestelde vragen worden derhalve alle ontkennend beantwoord. Dit antwoord doet overigens niets af aan de positieve waarden van ieder der beide methoden.

4 Curatief bedoelde behandeling van de lymfogene uitzaaiingen en de kans op regionair recidief

Het resultaat van de diverse methoden van behandeling zal worden beoordeeld aan de frekwenties van regionair recidief (N_R). Omdat is gebleken (fig. 26, blz. 99), dat de kans op regionair recidief wordt beïnvloed door de groeiwijze van de tumor, zal de groeiwijze mede in de beoordeling moeten worden opgenomen. De informatie voor dit onderzoek is vermeld in tabel 82.

Tabel 82 Frekwentieverdeling van regionair recidief, bij indeling naar methode van behandeling en groeiwijze van de tumor.

	Oppervlakkig		Infiltratief		Totaal	
	N_{R-}	N_{R+}	N_{R-}	N_{R+}	N_{R-}	N_{R+}
Partiële dissectie	2	1	8	16	10	17
Radicale dissectie	12	2	61	43	73	45
Bestraling	1	1	2	19	3	20
Andere	1	1	0	3	1	4
	16	5	71	81	87	86

Uit dit onderzoek blijkt, dat radicale halsklierdissectie de beste methode van behandeling is voor manifeste lymfogene uitzaaiing.

Het aantal van $\frac{45}{118} = 38\%$ regionair recidief na radicale halsklierdissectie is echter nog teleurstellend hoog (fig. 32).

Men bedenke echter, dat vooral in de eerste jaren van de periode 1950-1964 nog vaak partiële dissecties werden uitgevoerd en dat daarna slechts geleidelijk ervaring werd verkregen met radicale dissecties. Bovendien werd het pas in deze jaren mogelijk dergelijke ingrepen niet in plaatselijke, maar in algemene anesthesie te verrichten. Waarschijnlijk zijn dit dan ook verklaringen voor het feit, dat regionale recidieven meer in de eerste dan in de tweede helft van de periode 1950-1964 werden waargenomen.

De verdeling naar groeiwijze maakt de getallen voor oppervlakkige

tumoren te klein en daardoor ongeschikt voor statistische bewerking. De conclusie, dat radicale halsklierdissectie de beste methode van behandeling was voor manifeste lymfogene uitzaaiing, wordt bevestigd voor infiltratieve tumorgroei.

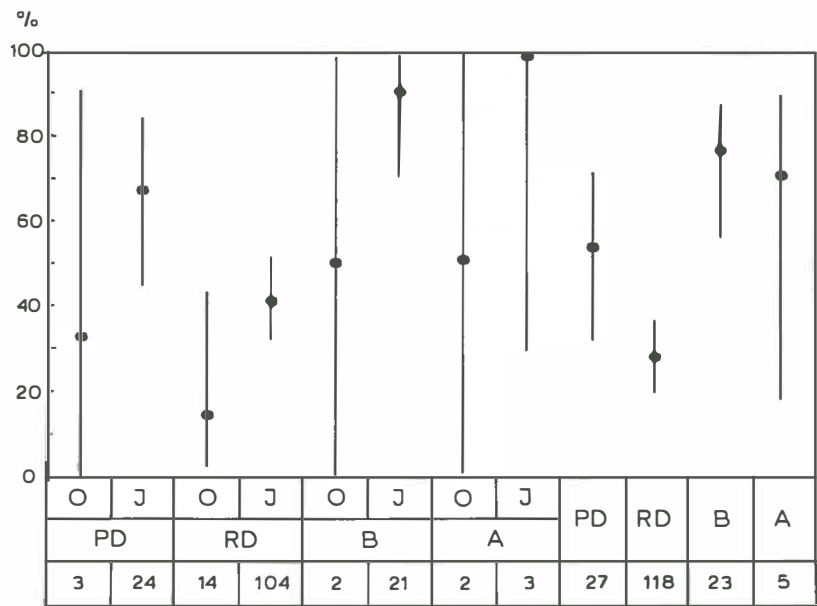


Fig. 32 .De kans op regionair recidief (N_R), afhankelijk van de methode van behandeling en de groeiwijze van de tumor.

- PD = partiële dissectie
- RD = radicale dissectie
- B = bestraling
- A = andere methoden
- O = oppervlakkige tumorgroei
- I = infiltratieve tumorgroei

Voor- en/of nabestraling werd niet als routine, maar uitsluitend op geselecteerde indicatie aan de halsklierdissecties voorafgegaan of toegevoegd. Een beoordeling van het nut van deze aanvullende behandeling is uit onze gegevens niet verkrijgbaar, omdat de getallen te klein zijn voor statistische analyse.

Uit de publicaties van Strong c.s. (1966) en Harrold (1969) blijkt, dat door voorbestraling de kans op regionair recidief significant daalt. De kans op vijf-jaars overleving zou echter onveranderd blijven, waarschijnlijk tengevolge van een hoge frekwentie van heterolaterale lymfogene uitzaaiing en metastasering op afstand. Deze laatste overweging behoeft de indicatie tot voorbestraling, die bij een 38% kans op regionair recidief zeker gesteld mag worden, niet in de weg te staan.

5 Curatief bedoelde behandeling van de tumor en de kans op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing

De vier verschillende kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing ($T_R \wedge N_{fu}$) kunnen worden beoordeeld ten opzichte van de drie behandelmethoden. In de conclusie van hoofdstuk VII is reeds opgemerkt, dat deze kansen niet vergelijkbaar zijn voor de groepen I + II, III en IV en het is derhalve noodzakelijk dit onderzoek te verrichten voor ieder dezer groepen afzonderlijk (tabellen 83A, B en C).

Tabel 83^A De kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing bij patienten in de groepen I + II, afhankelijk van de drie behandelmethoden. De verdeling van de vier mogelijkheden over de drie behandelgroepen is homogeen ($X^2 = 7.95$, $X_c^2 = 12.59$).

	$T_{R+} \wedge N_{fu}$	$T_{R-} \wedge N_{fu}$	$T_{R+} \wedge \bar{N}$	$T_{R-} \wedge \bar{N}$	
Radiotherapie	11	14	18	20	63
Chir. behandeling	1	0	4	6	11
Combinaties	0	2	0	4	6
	12	16	22	30	80

Tabel 83^B De kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing bij patienten in groep III, afhankelijk van de drie behandelmethoden. De verdeling van de vier mogelijkheden over de drie behandelgroepen is homogeen ($X^2 = 9.63$, $X_c^2 = 12.59$).

	$T_{R+} \wedge N_{fu}$	$T_{R-} \wedge N_{fu}$	$T_{R+} \wedge \bar{N}$	$T_{R-} \wedge \bar{N}$	
Radiotherapie	19	25	7	23	74
Chir. behandeling	7	5	0	3	15
Combinaties	1	2	1	7	11
	27	32	8	33	100

Tabel 83^C De kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing bij patienten in groep IV, afhankelijk van de drie behandelmethoden. De verdeling van de vier mogelijkheden over de drie behandelgroepen is homogeen ($X^2 = 6.42$, $X_c^2 = 12.59$).

	$T_{R+} \wedge N_{fu}$	$T_{R-} \wedge N_{fu}$	$T_{R+} \wedge \bar{N}$	$T_{R-} \wedge \bar{N}$	
Radiotherapie	25	15	5	11	56
Chir. behandeling	6	4	5	4	19
Combinaties	6	1	3	4	14
	37	20	13	19	89

De volgende conclusie kan uit de voorgaande onderzoeken worden getrokken: onafhankelijk van de te kiezen methode van behandeling kan de groepsindeling worden gebruikt voor het nemen van beslissingen, o.a. ten aanzien van electieve behandeling van de „klinisch negatieve hals”. In hoofdstuk IX zullen daartoe passende richtlijnen worden beschreven.

6 *Conclusie*

De resultaten van het voorgaande onderzoek kunnen worden samengevat in een aantal conclusies:

- a. De kans op lokaal recidief, na uitsluitend locale behandeling van tongcarcinoom, bedraagt in de groepen I, II en III 12% na gecombineerde behandeling, 40% na radiologische en 46% na chirurgische behandeling. Onafhankelijk van de methode van behandeling bedraagt deze kans op lokaal recidief in groep IV 56%.
- b. De kans op lokaal recidief na radium implantatie is niet afhankelijk van de techniek van dosimetrische berekening.
- c. De kans op regionair recidief is na radicale halsklierdissectie kleiner (38%) dan na partiële halsklierdissectie (63%) of bestraling (87%).
- d. De indeling in de groepen I-IV is bruikbaar voor het nemen van beslissingen ten aanzien van de toepassing van electieve behandeling van de „klinisch negatieve hals”.

Een basis voor prospectief onderzoek

Hoofdstuk IX

1 *Inleiding*

De conclusies van dit retrospectieve klinische onderzoek moeten leiden tot een herwaardering van destijds gevolgde richtlijnen en tot het formuleren van nieuwe vraagstellingen. Deze nieuwe richtlijnen en vraagstellingen kunnen de basis vormen voor prospectief klinisch onderzoek.

De indicatiestelling tot de behandeling van patienten met tongkanker werd in de periode 1950-1964 vooral gekenmerkt door twee principes:

- a. gescheiden behandeling van tumor en lymfogene uitzaaiingen
- b. geen „profylactische” halsklierdissectie of -bestraling.

Deze opvattingen schieden de mogelijkheid lokaal en regionair recidief scherp van elkaar te onderscheiden en een onderzoek in te stellen naar de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing. De destijds geldende indicatiestelling gaf aan het onderzoek echter ook beperkingen. Zo kon geen oordeel worden gevormd over de resultaten van radicale chirurgische behandeling (commando-operatie) of radicale bestraling; ook behandeling met cytostatica werd in de periode 1950-1964 nimmer toegepast en onttrekt zich dus aan beoordeling.

In dit hoofdstuk zullen eenvoudige richtlijnen voor de behandeling worden gegeven, nadat de indicaties voor radicale behandelmethoden en behandeling met cytostatica ter discussie zijn gesteld. Men dient daarbij voor ogen te houden, dat richtlijnen niet in absolute zin kunnen worden gehanteerd. Bij iedere patient moeten individueel sterk variabele kenmerken in de indicatiestelling worden betrokken. Tot deze variabele kenmerken behoren leeftijd, geslacht, algemene gezondheidstoestand, sociale status, beroep, woonplaats, etc., etc.

2 *Verdeling der patienten naar prognose*

De verdeling der patienten in groepen met uiteenlopende kansen op recidief, lymfogene uitzaaiing en vijf-jaars overleving wordt hier nogmaals gegeven.

I	Tumor die oppervlakkig en/of exofytisch groeit, kleiner dan 6 cm ² , geen lymfomen
II	Tumor die oppervlakkig en/of exofytisch groeit, groter dan of gelijk aan 6 cm ² , geen lymfomen
III	Tumor die infiltratief groeit*, kleiner dan 6 cm ² , geen lymfomen
IV	Tumor die infiltratief groeit, groter dan of gelijk aan 6 cm ² , geen lymfomen
V	Tumor van onbepaalde grootte en groeiwijze, beweeglijke homolaterale lymfomen
VI	Tumor van onbepaalde grootte en groeiwijze, gefixeerde en/of heterolaterale lymfomen

Deze indeling is niet vergelijkbaar met de TNM-klassifikatie, die immers is bedoeld om het rapporteren en vergelijken van eindresultaten mogelijk te maken. De hier gegeven indeling daarentegen is een door statistisch onderzoek verkregen klassifikatie naar prognose, waarop richtlijnen voor de behandeling kunnen worden geprojecteerd.

3 *Methoden om de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing te verkleinen*

In de conclusie van hoofdstuk VII werd reeds betoogd, dat het zinloos is over „profylactische” behandeling van de „klinisch negatieve hals” te spreken, tenzij er reële mogelijkheden bestaan om de kans op lokaal recidief kleiner te maken.

Het in hoofdstuk VIII beschreven onderzoek heeft niet kunnen aantonen, dat locale chirurgische therapie betere resultaten geeft dan locale radiotherapie. Wel werd aangetoond, dat bij kleine en/of oppervlakkig groeiende tumoren een combinatie van radiologische en chirurgische behandeling betere resultaten gaf dan een van beide methoden afzonderlijk. Deze waarneming is van groot belang, zelfs wanneer men als bedenkingen wil aanvoeren, dat de groep „combinaties” gevarieerd is samengesteld en dat de combinatiebehandeling zelden vantevoren als zodanig werd opgezet. Men mag echter niet nalaten de nu volgende bijzondere overwegingen in deze discussie te betrekken.

* Infiltratieve groeiwijze omvat de klinische beelden: ulcus, subepitheliale tumor, necrotiserende tumor.

In dit onderzoek was het mogelijk de resultaten van uitsluitend locale behandelingen met elkaar te vergelijken. Men zou echter kunnen veronderstellen, dat de kans op locale genezing groter wordt, wanneer locale en regionale behandelingen en bloc worden uitgevoerd. On-tenzeggenlijk werkt de chirurg bij commando-operaties in een ruimer en beter overzichtelijk operatieveld, vergeleken bij de beperkte ruimte die hem bij uitsluitend intra-orale behandeling ter beschikking staat. In het bijzonder zal dit het geval zijn bij tumoren, die zich uitbreiden naar mondbodem en/of tongbasis. Het grote aantal patienten, bij wie deze uitbreiding wordt waargenomen, maakt bovengenoemde overweging van groot belang. Niemand kan overigens ontkennen, dat bij radicale en bloc bestraling (megavolt-therapie) hetzelfde argument van een gemakkelijke en ruime „exposure” kan worden aangevoerd.

Tenslotte kan een derde methode overwogen worden, waarmee de kans op lokaal recidief kan worden verkleind, namelijk de voorbehandeling met cytostatica. Het voert te ver op deze plaats alle methoden van behandeling met cytostatica uitvoerig te omschrijven. Alleen de twee methoden, die bij intra-orale tumoren het meest zijn toegepast, worden hier genoemd. De eerste is de methode van arteriële infusie (Sullivan c.s. 1959, Espiner c.s. 1962, Rogers c.s. 1964, Snow 1966); de tweede methode is de orale toediening, gevolgd door bestraling (Friedman c.s. 1963, Friedman c.s. 1970, Rietberg 1970). Veel ervaring is verworven met het antimetabool (folinezuur – antagonist) methotrexate.

De behandeling met cytostatica kan worden toegepast als voorbehandeling tot definitieve radiologische en/of chirurgische behandeling. Het ligt voor de hand deze methode voor te stellen in die gevallen, waarbij met alle hiervoor genoemde maatregelen geen of weinig verbetering verwacht mag worden. Het indicatiegebied voor behandeling met cytostatica zou dan vooral liggen bij groep IV, maar uiteraard ook bij de groepen V en VI.

Retrospectief is gebleken, dat het optreden van lokaal recidief de kans op lymfogene uitzaaiing (N_{fu}) vergroot. Men mag derhalve ook stellen, dat de kans op lymfogene uitzaaiing zal afnemen, zodra de frekwentie van lokaal recidief daalt. De kans op lymfogene uitzaaiing, als afhankelijke van de frekwentie van lokaal recidief, zal echter nooit tot nul kunnen dalen. Er zullen namelijk patienten blijven, die bij binnenkomst weliswaar geen manifeste lymfogene metastasering, maar wel occulte (klinisch negatieve, histologisch positieve) metastasen hebben. Wanneer het mogelijk zou zijn deze patienten te herkennen zou een indicatiegebied kunnen worden omschreven voor behandeling van de „klinisch negatieve hals”. Als gevolg van deze electieve indicatiestelling zou dan uiteraard minder vaak manifeste lymfogene uitzaaiing voorkomen. Deze electieve indicatiestelling voor behandeling van de „klinisch negatieve hals” zal aanstonds nader worden omschreven.

4 *Methoden om de kans op regionair recidief te verkleinen*

Niemand zal ontkennen, dat de kans op regionair recidief het laagst is bij zo vroeg mogelijke herkenning en behandeling van de lymfogene uitzaaiing. Deze logische opvatting is een motief voor behandeling van de „vals negatieve” (klinisch negatieve, histologisch positieve) hals. Dit motief spreekt te meer wanneer men beseft, dat lymfogene uitzaaiing tijdens follow-up nauwelijks in een vroeger stadium ter behandeling kwam, vergeleken met de lymfogene uitzaaiing die reeds bij het begin van de behandeling aanwezig was (hoofdstuk III, 4.3 en tabel 75, blz. 97). Electieve behandeling van de „klinisch negatieve hals” kan daarom worden beschouwd als de beste methode om de kans op regionair recidief te verkleinen. Het indicatiegebied voor electieve behandeling van de klinisch negatieve hals komt in punt 5 ter discussie.

Voor manifeste lymfogene metastasering is radicale halsklier-dissectie de beste methode van behandeling, hetgeen tot uiting komt in de kleinste kans op regionair recidief (tabel 82, blz. 112). Op grond van ervaringen elders (Strong c.s. 1966, Harrold 1969) zou deze kans verder kunnen afnemen door het geven van een voorbestraling.

5 *Indicatiestelling voor electieve behandeling van het lymfedrainagegebied*

Reeds jarenlang is een discussie gaande tussen voor- en tegenstanders van zogenaamde profylactische of electieve behandeling van de „klinisch negatieve hals”. De tegenstanders zien geen reële indicatie tot een dergelijke behandeling (Martin 1951, Van Slooten c.s. 1963), de voorstanders stellen de indicatie principieel (Beahrs c.s. 1959, Erich c.s. 1959), terwijl anderen pleiten voor een werkelijk electieve indicatiestelling (Fletcher c.s. 1962, Kinsey c.s. 1962, Harrold 1969). Degenen die een electieve indicatie voorstaan bedienen zich daarbij van uiteenlopende argumenten zoals:

- a. de patient kan onmogelijk voor geregelde controle komen
- b. de tumor is zo groot, dat er waarschijnlijk occulte lymfogene uitzaaiingen zijn
- c. excisie van de tumor brengt de operateur in het lymfedrainagegebied in de hals.

De diverse publicaties over de zojuist genoemde verschillen van opvatting laten geen betrouwbare vergelijking der resultaten toe. In deze studie is het echter mogelijk gebleken meer inzicht te verwerven in de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing. Deze kennis kan dienen tot motivering voor een electieve indicatiestelling tot behandeling van de „klinisch negatieve hals”.

Het lijkt nuttig op deze plaats te herhalen (conclusie hoofdstuk VII), „dat men nimmer een indicatie mag stellen tot profylactische behandeling van het lymfedrainagegebied, zonder daarin de kans op lokaal recidief te verdisconteren”. Deze stelling was de aanleiding tot het onderzoek naar de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing ($T_R \wedge N_{fu}$). Nogmaals wordt derhalve benadrukt, dat een indicatiestelling tot behandeling van de „klinische negatieve hals” alleen mag worden toegepast, wanneer tevens een indicatiegebied wordt omschreven voor een agressieve locale therapie. Deze laatste moet dan ten doel hebben de kansen op lokaal recidief te verkleinen. Beide indicatiestellingen kunnen worden afgelezen uit het nu volgende beslissing-schema.

		Locale tumor							
No		Succes (T_{R-})				Geen succes (T_{R+})			
Lymfogene uitzaaiing	Succes (\bar{N})	$T_{R-} \wedge \bar{N}$				$T_{R+} \wedge \bar{N}$			
		30%				16%			
	Indicatiestelling niet veranderen				Aggressieve locale behandeling				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
		36%	43%	33%	21%	32%	14%	8%	15%
Geen succes (N_{fu})		$T_{R-} \wedge N_{fu}$				$T_{R+} \wedge N_{fu}$			
		25%				28%			
	Electieve behandeling hals				Aggressieve locale behandeling Electieve behandeling hals				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
		19%	24%	32%	22%	14%	19%	27%	42%

Beslissing schema

Commentaar: Met behulp van het zojuist gegeven schema kan men beslissingen nemen ten aanzien van de indicatiestelling tot de behandeling, met name voor het toepassen van agressieve locale behandeling en/of behandeling van de „klinisch negatieve hals”. Deze beslissingen worden gemotiveerd door het herkenbaar worden van de grootste kans op ieder der mogelijkheden van lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing $T_R \wedge N_{tu}$. Het beslissing-schema kan dan als volgt gelezen worden:

- a. Het verschijnsel $T_R \wedge \bar{N}$ (volledige genezing na eenmalige behandeling van de tumor) werd bij 30% der patienten waargenomen. Verdeeld over de groepen I-IV waren deze percentages respectievelijk 36%, 43%, 33% en 21%. De kans op volledige genezing was dus het grootst in groep II. Indien men van plan zou zijn voor een deel van de patienten de indicatiestelling onveranderd te laten, zou dit derhalve in de eerste plaats van toepassing zijn op groep II. Het genezingspercentage van 43% is echter te laag om een dergelijk standpunt te rechtvaardigen.
- b. Het verschijnsel $T_{R+} \wedge \bar{N}$ (locaal recidief maar nimmer lymfogene uitzaaiing) werd bij 16% der patienten waargenomen. Verdeeld over de groepen I-IV waren deze percentages respectievelijk 32%, 14%, 8% en 15%. De kans op lokaal recidief zonder lymfogene uitzaaiing was dus het grootst in groep I. Men moet wel concluderen, dat juist bij deze tumoren het behandelvolume (tumorvolume + vrije weefselmarge) is onderschat. Vooral in deze groep moet men voorstellen een agressieve locale behandeling toe te passen.
- c. Het verschijnsel $T_R \wedge N_{tu}$ (geen lokaal recidief maar wel lymfogene uitzaaiing) werd bij 25% der patienten waargenomen. Verdeeld over de groepen I-IV waren deze percentages respectievelijk 19%, 24%, 32% en 22%. De kans op locale genezing gevolgd door lymfogene uitzaaiing was dus het grootst in groep III en vooral in deze groep moet men de „klinisch negatieve hals” behandelen.
- d. Het verschijnsel $T_{R+} \wedge N_{tu}$ (zowel lokaal recidief als lymfogene uitzaaiing) werd waargenomen bij 28% der patienten. Verdeeld over de groepen I-IV waren deze percentages respectievelijk 14%, 19%, 27% en 42%. De kans op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing was dus het grootst in groep IV en vooral in deze groep moet men een agressieve locale behandeling combineren met een behandeling van de „klinisch negatieve hals”.

In dit hoofdstuk (punt 3) werden reeds methoden voor een agressievere locale behandeling aangegeven. In het nu volgende komen

o.a. de methoden voor behandeling van de „klinisch negatieve hals” ter sprake.

6 *Methoden voor complete behandeling van tumor en lymfedrainagegebied*

Onder complete behandeling van patienten met tongkanker verstaan we een behandeling van tumor, lymfedrainagegebied en alle tussenliggende structuren. Vanuit oncologisch standpunt beschouwd is een dergelijke behandeling vergelijkbaar met de algemeen aanvaarde principes bij de behandeling van bijvoorbeeld coloncarinomen, maagcarinomen en mammacarinomen. Hoe komt het nu, dat men bij het tongcarcinoom moeite heeft met het stellen van de indicatie tot deze complete behandeling, om het even of het nu radiotherapie of chirurgische behandeling betreft?

De meest gehoorde argumenten tegen deze radicale behandelmethoden zijn de ongetwijfeld grotere complicatiekansen en de veel ernstiger mutilaties. Deze argumenten hebben zo zwaar gewogen, dat werd afgeweken van een algemeen aanvaard oncologisch principe. De geperfectioneerde technieken van radiotherapie en chirurgische behandeling hebben in de laatste jaren de complicaties en mutilaties van radicale behandelingen echter doen afnemen, zij het (nog) niet tot een niveau, waarop het mogelijk wordt alle patienten met tongkanker een complete behandeling voor te stellen. Overigens zullen prospectieve onderzoeken moeten aantonen, of het noodzakelijk is alle patienten met tongkanker te behandelen op de hier bedoelde wijze.

Een ander zwaarwegend argument tegen radicale behandelmethoden was de niet te voorspellen kans op lokaal recidief en/of lymfogene uitzaaiing. Nu echter de kansen op lokaal recidief en lymfogene uitzaaiing beter herkenbaar zijn geworden, lijkt het verantwoord de complete behandeling toe te passen op electieve indicaties.

Het is voor occulte lymfogene metastasering niet bekend, of radicale halsklierdissectie dan wel megavolt-therapie de beste methode van behandeling is. De keuze tussen deze twee methoden moet dan ook afhankelijk zijn van andere factoren. De methode van behandeling van de tumor zal hier van doorslaggevend belang zijn. Wanneer de tumor radiologisch wordt behandeld ligt het voor de hand een bestraling van de hals toe te voegen. Indien de tumor echter geëxcideerd zal worden lijkt het aangewezen een radicale halsklierdissectie voor te stellen. Zowel bij de radiologische als bij de chirurgische methode moeten vanzelfsprekend alle tussen tong en hals gelegen structuren in het behandelveld worden opgenomen.

7 Richtlijnen voor de behandeling

De hiervoor genoemde overwegingen kunnen, in sterk vereenvoudigde vorm, worden gebundeld tot een aantal richtlijnen. Deze richtlijnen zullen geprojecteerd worden op de reeds eerder beschreven indeling in groepen.

Groep I: Aggressieve locale behandeling.

Groep II: Aggressieve locale behandeling.

Groep III: Aggressieve locale behandeling, gecombineerd met behandeling van het lymfedrainagegebied.

Groep IV: Aggressieve locale behandeling, gecombineerd met behandeling van het lymfedrainagegebied.

Groep V: Aggressieve locale behandeling, gecombineerd met behandeling van de lymfogene uitzaaiingen.

Groep VI: Palliatieve behandeling, bij uitzondering een poging tot behandeling als in groep V.

Aggressieve locale behandeling betekent in de eerste plaats een groter behandelvolume (tumorvolume + vrije weefselmarge) dan in de periode 1950-1964 gebruikelijk was. Een dergelijke wijziging in de behandeling is volgens het beslissing-schema vooral wenselijk in de groepen I en IV. Omdat deze wijziging echter geen ingrijpende gevolgen zal hebben voor mutilaties en complicatiekansen, wordt hier voorgesteld de agressieve locale behandeling eveneens toe te passen in de groepen II, III en V.

In de groepen I, II, III en IV kunnen zowel radiologische als chirurgische behandelmethoden worden voorgesteld. Dit betekent echter geenszins, dat het er niet toe doet welke methode men toepast. De keuze tussen deze methoden wordt niet bepaald door de grootte en de groeiwijze van de tumor, maar is daarentegen afhankelijk van andere factoren, zoals de leeftijd en de algemene toestand van de patient, de localisatie en de uitbreiding van de tumor, etcetera. Bij patienten in groep V moet echter steeds de voorkeur worden gegeven aan complete chirurgische behandeling, in casu operatieve verwijdering van tumor, lymfogene uitzaaiingen en alle tussenliggende structuren. De beslissing over de methode van behandeling moet overigens ten allen tijde worden genomen in het overleg tussen alle leden van het oncologisch team.

Patienten in de groepen I en II, maar ook radiologisch behandelde patienten in de groepen III en IV, moeten na behandeling geregeld ter controle komen. Daartoe wordt het volgende follow-up schema voorgesteld:

eerste drie maanden	: om de twee weken
tweede drie maanden	: om de drie weken
tweede halfjaar	: maandelijks
tweede jaar	: om de twee maanden
derde jaar	: om de drie maanden
vierde jaar	: om de vier maanden
vijfde jaar	: om de vijf maanden
daarna	: halfjaarlijks

Bij alle andere patienten mag de follow-up frekwentie lager zijn.

8 *Vraagstellingen*

Dit onderzoek wordt besloten met een aantal vraagstellingen.

- a. is een histologische klassifikatie van een biopsie uit een tongcarcinoom representatief voor de gehele tumor?
- b. zijn er correlaties aanwijsbaar tussen een histologische klassifikatie en de uit dit onderzoek verworven klinische klassifikatie naar prognose?
- c. met welke bestralingstechniek kunnen occulte lymfogene uitzaaiingen vernietigd worden?
- d. wat zijn de indicaties voor primaire reconstructieve operaties, uitgevoerd voor defecten van tong, mondbodem, laterale pharynxwand en mandibula?
- e. welke zijn de psychische en sociale complicaties bij patienten, die behandeld werden voor tongcarcinomen?
- f. hoe is de prognose voor patienten met tongkanker, bij het hanteren van de hier beschreven richtlijnen?

Samenvatting en conclusies

In deze dissertatie wordt een onderzoek beschreven naar factoren die de prognose van tongkanker beïnvloeden. Het kennen van de prognose is – niet alleen bij tongkanker, maar bij alle ziekten – in hoge mate bepalend voor de aard en de omvang van het medisch handelen. Het is daarom van groot belang deze kennis te vergroten, waartoe retrospectieve en prospectieve klinische onderzoeken kunnen dienen. Door prospectief onderzoek kan optimale en doelgerichte informatie worden verkregen; de daartoe benodigde vraagstellingen kunnen echter uitsluitend na retrospectief onderzoek worden geformuleerd.

Een retrospectief onderzoek roept een nauwelijks te begrenzen aantal vragen op. Velerlei factoren kunnen immers de prognose in gunstige of ongunstige zin beïnvloeden. Enerzijds kunnen algemene kenmerken van de patient zoals leeftijd, geslacht, algemene gezondheidstoestand, vroegere ziekten, etcetera, hun invloed doen gelden. Anderzijds zijn, vooral bij kwaadaardige aandoeningen, de aard en de uitbreiding van het ziekteproces doorslaggevend. Het is daarom noodzakelijk het onderzoek ook te richten op kenmerken, die de aard en de uitbreiding van het ziekteproces kunnen definiëren. Pas daarna kan men, door groepering van deze kenmerken, verschillende stadia onderkennen.

Onder prognose kan worden verstaan „de vaststelling van het vermoedelijk verloop van een ziekte en de kansen op beterschap” (van Dale, 1970). In deze definitie wordt het medisch handelen niet met name genoemd. De aard van maligne aandoeningen echter houdt in, dat uitsluitend na behandeling „kansen op beterschap” ontstaan; de behandeling zal derhalve in het onderzoek betrokken moeten worden.

Uiteenlopende methoden van behandeling kunnen de prognose verschillend beïnvloeden. Bij de behandeling van kwaadaardige aandoeningen kunnen bijvoorbeeld radiologische, chirurgische, of medicamenteuze methoden worden aangewend; bovendien worden steeds vaker combinaties van behandelmethoden toegepast. Dit aspect geeft het onderzoek een multi-disciplinair karakter.

Behalve multi-disciplinair, dient een onderzoek naar prognose multi-dimensionaal in opzet te zijn. Herhaaldelijk blijkt, dat de invloed

van een bepaalde factor wordt versluierd door het effect van andere factoren. Anderszins is het mogelijk dat een factor geen directe, maar slechts een afgeleide invloed op de prognose uitoefent. Door meer-dimensionaal onderzoek wordt het mogelijk een onderlinge samenhang tussen de vele prognosebepalende factoren aan te tonen, aan iedere factor een eigen waarde toe te kennen en de onderlinge samenhang en relatieve betekenis vervolgens schematisch vast te leggen.

De bovenstaande gedachtengang heeft de vorm van dit onderzoek bepaald. Dit denkpatroon vertoont veel overeenkomst met het door Leenen (1971) beschreven „systeem-denken”, dat door hem werd getypeerd als „een denkwijze, die beoogt een methodisch web tussen de wetenschappen te spannen, de samenhangen te expliciteren en een raamwerk te verschaffen, waarbinnen een holistische benadering van de werkelijkheid mogelijk wordt; het doel van dit denken is de samenhang te onderkennen tussen elkaar beïnvloedende en regulerende factoren”.

Het onderzoek werd verricht in het Antoni van Leeuwenhoekhuis te Amsterdam en het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut. Onderwerp van studie waren de ziektegeschiedenissen van alle patiënten, die in de periode 1950-1964 werden geregistreerd onder de diagnose carcinoom van het voorste twee-derde deel van de tong. Het totale aantal van deze patiënten bedroeg 369, waarvan 86% voor de eerste maal ter behandeling was gekomen (primaire gevallen); bij 14% der patiënten was reeds eerder, niet in één der genoemde klinieken, een behandeling toegepast (secundaire gevallen).

Na een inleidend overzicht (hoofdstuk I), wordt eerst een beschrijving gegeven van alle waargenomen klinische kenmerken. Deze zijn verdeeld in algemene kenmerken als leeftijd, geslacht, vroegere ziekten (hoofdstuk II) en specifieke, duidelijk met het tongcarcinoom verband houdende kenmerken als tumorgrootte, lymfogene en hematogene uitzaaiing (hoofdstuk III). In hoofdstuk IV zijn de gegevens over de behandeling beschreven. Vervolgens is de prognose uitgedrukt in verschillende criteria, waaronder de kans op vijf-jaars overleving en de analyse van doodsoorzaken (hoofdstuk V). Een twee-dimensionaal onderzoek naar factoren, die de kans op vijf-jaars overleving beïnvloeden, vindt de lezer in hoofdstuk VI; de invloed van de behandeling blijft daarbij nog buiten beschouwing. De factoren, die een significante correlatie met de prognose hebben, worden vervolgens twee-en meer-dimensionaal onderzocht op hun onderlinge samenhang (hoofdstuk VII). Het verband tussen behandeling en prognose komt daarna in hoofdstuk VIII ter sprake, gezien in betrekking tot de reeds uit vorige onderzoeken bekende gegevens. Tenslotte wordt in hoofdstuk IX een basis voor prospectief onderzoek vastgelegd, waarbij nieuwe richtlijnen voor de behandeling worden voorgesteld en nieuwe vraagstellingen worden omschreven.

De meeste belangwekkende resultaten van het onderzoek worden hier als conclusies vermeld.

1. De diagnose tongcarcinoom was door 38% der verwijzende artsen aanvankelijk miskend.
2. Lymfomen worden bij het eerste onderzoek waargenomen bij 18% der patiënten; bij 82% der patiënten bestond bij het begin van de behandeling geen verdenking op lymfogene uitzaaiing.
3. Lymfomen, die bij het begin van de behandeling werden gezien, waren in 47% der gevallen reeds gefixeerd aan omgevende structuren.
4. Metastasering op afstand werd bij het begin van de behandeling slechts bij 2 van 369 patiënten aangetoond.
5. In de periode 1950-1964 werd nimmer een bloc-behandeling van het tongcarcinoom met het lymfe-drainagegebied toegepast; „profylactische” of „electieve” behandelingen van het lymfe-drainagegebied werden evenmin uitgevoerd.
6. Na curatief bedoelde behandeling van de tumor, volgens de zojuist beschreven richtlijnen, werd in 46% der gevallen lokaal recidief gezien.
7. Bij 27% van de gevallen met lokaal recidief kon alsnog lokale genezing worden bereikt; het totale aantal patiënten met lokale genezing nam daardoor toe tot 66%.
8. Op grond van de cumulatieve verdeling der recidief-vrije tijden kan een lokaal recidief, dat na vijf of meer jaren manifest wordt, beschouwd worden als een dubbelcarcinoom.
9. De kans op lokaal recidief verschilde niet significant tussen radiologische en chirurgische behandelmethoden.
10. Na curatief bedoelde behandeling van de tumor, bij patiënten die aanvankelijk geen lymfomen hadden, werd in 55% der gevallen tijdens de follow-up lymfogene uitzaaiing waargenomen.
11. Lymfomen, die tijdens de follow-up werden ontdekt, waren in 32% der gevallen reeds gefixeerd aan omgevende structuren.
12. Na curatief bedoelde behandeling der lymfomen werd in 51% der gevallen regionair recidief gezien.
13. Bij regionair recidief kon in slechts 1% der gevallen alsnog regionale genezing worden bereikt.
14. De kans op regionair recidief verschilde significant tussen de diverse behandelmethoden; het beste resultaat werd bereikt na radicale halsklierdissectie (62% regionale genezing).
15. De vijf-jaars overleving (SR_{cru}) bedroeg 39.6%; na correctie voor de leeftijden (SR_{corr}) was de vijf-jaars overleving 49%.
16. De overlevingskans werd significant kleiner bij toenemende leeftijd, lues in de anamnese, toenemende uitbreiding van de tumor in omgevende structuren, toenemende grootte van de tumor,

infiltratieve groeiwijze van de tumor, lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling, lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, lokaal recidief en regionair recidief.

17. De overlevingskans werd niet significant beïnvloed door het geslacht van de patiënt en de localisatie van de tumor.
18. Zodra tijdens de follow-up een lokaal recidief manifest werd, bestond 45% kans op occulte (microscopische) lymfogene uitzaaiing.
19. Zodra tijdens de follow-up lymfogene uitzaaiing manifest werd, bestond 20% kans op occult (microscopisch) lokaal recidief.
20. Men mag nimmer een indicatie stellen tot behandeling van de „klinisch negatieve hals”, zonder daarbij de kans op lokaal recidief in ogenschouw te nemen.
21. Het U.I.C.C. criterium voor tumorgrootte – de grootste afmeting – is onjuist gekozen; een oppervlaktemaat correleert beter met de prognose.
22. De lymfogene uitzaaiing bij het begin van de behandeling, de groeiwijze en de grootte van de tumor zijn de kenmerken, die bij patiënten met tongcarcinoom een klassificatie naar prognose mogelijk maken. Tussen de klassen van prognose bestaan dan, onafhankelijk van de methoden van behandeling, significant verschillende kansen op lokaal recidief, lymfogene uitzaaiing tijdens de follow-up, regionair recidief en vijf-jaars overleving.
23. Richtlijnen voor behandeling moeten geprojecteerd worden op een klassifikatie naar prognose.

Summary and conclusions

In this thesis an investigation into the factors that influence the prognosis of tongue cancer is described. Knowledge of the prognosis is decisive to the nature and the extent of the medical treatment, not only in cancer but in all diseases. It is therefore most important to increase this knowledge and prospective and retrospective clinical research can serve this end. Prospective research can give a maximum of specific answers but the questions for this research can only be formulated after retrospective investigation.

A retrospective investigation into prognosis conjures up an endless number of questions. All kinds of factors can influence the prognosis favorably or otherwise. On the one hand the general characteristics of the patient, such as age, sex, general health, previous ailments etc. can be of influence, while on the other hand, particularly with malignant growths, the nature and extent of the tumour can be decisive factors. It is therefore necessary to direct the investigation toward those factors which determine the nature and the extent of the disease. Only then, by grouping these factors, can the various stages be recognized.

We understand by prognosis „the establishment of the probable course of the disease and the chances of recovery” (van Dale, 1970). This definition does not allude to medical treatment. However the very nature of malignant conditions precludes „chances of recovery” without treatment; the latter should therefore be included in the research into the prognosis of a malignant disease.

Varying methods of treatment can influence the prognosis in different ways. Malignant growths for example, can be treated radio-logically, surgically or medically; in addition, combinations of these methods are being more and more applied. This aspect gives the investigation a multi-disciplinary character.

An investigation into prognosis, besides being multi-disciplinary, must also be multi-dimensional. It transpires repeatedly that the influence of a certain factor is veiled by the effect of other factors. It is also possible for a factor to have an indirect rather than a direct influence on the prognosis. With a multi-dimensional investigation,

it becomes possible to demonstrate the connection between the various prognostic factors, to evaluate each one separately and finally place it in the system as a whole.

The foregoing thought process has defined the shape of this investigation. This manner of thinking has much in common with Leenen's (1971) „systematic thinking” which was typified as „a way of thinking that spins a web between the sciences, explains the coherence between them and provides a framework within which it is possible to approach the truth from every angle; the object of this thinking is to appreciate the coherence between mutually influencing and regulating factors.”

This investigation was carried out at the Antoni van Leeuwenhoek Cancer Institute, Amsterdam and the Rotterdam Radio-Therapeutic Institute. The subjects of study were the case histories of all patients who, in the period 1950-1964 were registered as having cancer of the anterior two-thirds of the tongue. The total number of these patients was 369, of which 86% was treated for the first time (primary cases), while 14% of the patients had been previously treated elsewhere (secondary cases).

After an introductory summary (chapter I), a description is given of all observed clinical characteristics. These are divided into general characteristics such as age, sex, previous ailments (chapter II) and, specifically in the tongue cancer connection, characteristics such as the size of the tumour, lymphatic spread and distant metastases (chapter III). Chapter IV is a description of the given treatment. Following that the prognosis is expressed in various criteria amongst which is the chance of five-year survival and the analysis of causes of death (chapter V). A two-dimensional investigation of the factors which influence this chance of survival will be found in chapter VI; the influence of the treatment is momentarily excluded. The significant prognostic factors are then investigated for mutual coherence in a multidimensional way (chapter VII). The connections between treatment and prognosis follow in chapter VIII, seen in relation to the previous chapters. Finally, in chapter IX a basis for prospective research is laid out wherein new guiding principles for treatment are introduced and new questions defined.

The most important conclusions are set out below:

1. Cancer of the tongue was initially wrongly diagnosed by 38% of the referring doctors.
2. At the first examination enlarged lymph nodes were found in 18% of the patients; in 82% of the patients there was no suspicion of lymphatic spread at the beginning of treatment.
3. When enlarged lymph nodes were diagnosed at the beginning of treatment fixation to surrounding tissues was found in 47% of the cases.

4. Distant metastases at the beginning of treatment were only found in 2 out of the 369 patients.
5. During the period 1950-1964 neither in-continuity treatment of tumour and lymphatic area nor so-called „prophylactic” or „elective” treatment of the lymphatic area were ever carried out.
6. After treatment for cure there was a local recurrence in 46% of the cases.
7. In 27% of the local recurrences repeated treatment resulted in local cure; the number of cases with local cure was thereby raised to 66%.
8. The cumulative distribution of the recurrence-free periods shows that a local re-occurrence after five years may be considered a second tumour.
9. The chance of local recurrence showed no significant difference between radiological and surgical methods of treatment.
10. During follow-up, after treatment for cure, lymphatic spread was demonstrated in 55% of the patients who showed no such spread initially.
11. When enlarged lymph nodes were diagnosed during follow-up there was fixation to surrounding tissues in 32% of the cases.
12. If lymph node metastases were treated for cure the recurrence-rate was 51%.
13. In only 1% of regional recurrences did repeated treatment result in regional cure.
14. The chance of regional recurrence showed significant differences between the various methods of treatment; the best results were obtained after radical neck dissections (62% regional cure).
15. The crude five-year survival (SR_{cru}) was 39.6%; with correction for age (SR_{corr}) the five-year survival was 49%.
16. The chance of survival decreased significantly with age, syphilis, extension of tumour into adjacent structures, increasing size of the tumour, initial lymphatic spread, lymphatic spread during follow-up, local recurrence and regional recurrence.
17. The chance of survival was not influenced by sex, nor by the site of the tumour.
18. At the time of local recurrence a 45% chance of occult, microscopic, lymphatic spread existed.
19. At the time of lymphatic spread during follow-up a 20% chance of occult, microscopic, local recurrence existed.
20. One should never treat the so-called „negative neck” without facing the chances of local recurrence.
21. The U.I.C.C. criterion for tumour-size, the largest dimension, is wrongly chosen; a surface dimension gives a more exact correlation with the prognosis.
22. Initial lymphatic spread, growth-pattern and size of the tumour

are the factors which make a classification of prognosis in cancer of the tongue possible. There exists between the classes of prognosis, independent of the form of treatment, a significant difference in chances of local recurrence, lymphatic spread during the follow-up, regional recurrence and a five-year survival period.

23. Guiding principles for treatment should always be adjusted to a classification of prognosis.

Literatuur

- ABSALON, K. B., W. ROGERS and J. B. AUST: Some historical developments of the surgical therapy of tongue cancer from the seventeenth to the nineteenth century. *Amer. J. Surg.* 104: 686, 1962.
- ACKERMAN, A. J.: Protective shields in radiation therapy of intraoral cancer. *Amer. J. Roentgenol.* 38:746, 1937.
- ACKERMAN, L. V.: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 23:670, 1948.
- AHLBOM, H. E.: Carcinoma of the mouth and Plummer-Vinson-syndrome. *Lancet* 2:331, 1936.
- ALSOS, T.: Cancer of tongue: a follow-up examination of 420 cases. 25th Anniversary publication of the Norwegian Radium Hospital, 25:69, 1958.
- ALSOS, T.: Cancer of the oral cavity treated at the Norwegian Radium Hospital. *Cancer* 13:925, 1960.
- ANLYAN, A. J.: Immediate reconstruction of mandibular defects with autogenous bone chipgrafts. *Amer. J. Surg.* 110:564, 1965.
- ANLYAN, A. J. and J. R. MANIS: Re-evaluation of bone chipgrafts for mandibular defects. *Amer. J. Surg.* 116:606, 1968.
- ARIEL, I. M.: Treating head and neck cancer with radioactive isotopes. *Arch. Otolaryng.* 83:360, 1966.
- ARONS, M. S. and R. R. SMITH: Distant metastasis and local recurrence in head and neck cancer. *Ann. Surg.* 154:235, 1961.
- ARTHUR, J. F. and M. L. FENNER: The influence of histological grading on prognosis in carcinoma of the tongue. *Clin. Radiol.* 17:384, 1966.
- ASH, C. L. and O. B. MILLAR: Radiotherapy of cancer of the tongue and floor of the mouth. *Amer. J. Roentgenol.* 73:611, 1955.
- BABCOCK, W. W. and J. CONLEY: Neck incision in block dissection. *Arch. Otolaryng.* 84:108, 1966.
- BAKAMJIAN, V. and L. CRAMER: Surgical management of advanced cancer of the tongue. *Ann. Surg.* 152:1058, 1960.
- BAKAMJIAN, V. and M. LITTLEWOOD: Cervical skin flaps for intraoral and pharyngeal repair following cancer surgery. *Brit. J. Plast. Surg.* 17:191, 1964.
- BAKER, R. R. and G. F. GRAY: Management of recurrent squamous cell carcinoma after composite resection. *Amer. J. Surg.* 112:558, 1966.
- BALDWIN, J. N. and R. WISNER: Multiple primary neoplasms. *Amer. J. Surg.* 111:230, 1966.
- BALLANTYNE, A. J.: Significance of retropharyngeal nodes in cancer of the head and neck. *Amer. J. Surg.* 108:500, 1964.
- BALLANTYNE, A. J. and G. H. FLETCHER: Management of residual or recurrent cancer following radiation therapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Amer. J. Roentgenol.* 93:29, 1965.
- BALLANTINE, A. J. and G. A. GUINN: Reduction of shoulder disability after neck dissection. *Amer. J. Surg.* 112:662, 1966.

- BARCLAY, T. H. C., L. F. PELTIER and A. J. KREMEN: Neck dissections in the treatment of cancers of the head and neck. *Ann. Surg.* 134:828, 1951.
- BATSON, O. V.: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann. Surg.* 112:138, 1940.
- BAUD, J.: End results of radiotherapy of cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 63:701, 1950.
- BEAHR, O. H., J. D. GOSSEL and W. H. HOLLINSHEAD: Technic and surgical anatomy of radical neck dissection. *Amer. J. Surg.* 90:490, 1955.
- BEAHR, O. H., K. D. DEVINE and S. W. HENSON: Treatment of carcinoma of the tongue. *Arch. Surg.* 79:399, 1959.
- BEAHR, O. H. and K. W. BARBER: The value of radical dissection of structures of the neck in the management of carcinoma of the lip, mouth and larynx. *Arch. Surg.* 85:65, 1962.
- BENSON, J. W., C. L. KIEHN and W. D. HOLDEN: Cancer chemotherapy by arterial infusion. *Arch. Surg.* 87:141, 1963.
- BERKAS, E. M.: Preoperative irradiation for head and neck cancer. *Progress in clinical cancer*, Vol. III, Edited I. Ariel, Grune & Stratton, New York (1967).
- BERKSON, J. and R. P. GAGE: Calculation of survival rates for cancer. *Proc. Mayo Clin.* 25:270, 1950.
- BERKSON, J. and R. P. GAGE: Specific methods of calculating survival rates of patients with cancer. *Treatment of cancer and allied diseases*, 2nd edition, Paul B. Hoeber Inc., New York (1958).
- BERRIDGE, F. E. and A. G. JAMES: The management of lingual cancer. *Surg. Gynec. Obstet.* 103:595, 1956.
- BERVEN, E. G. E.: The radiological treatment of malignant tumours of the oral cavity and pharynx. *Acta radiol.* 18:16, 1937.
- BERVEN, E. G. E.: End results of treatment of cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 63:712, 1950.
- BLADY, J. V. and R. D. HARWICK: Analysis of radical neck dissections in the treatment of cervical metastases. *Amer. J. Surg.* 108:465, 1964.
- BOYLE, P. E.: Who should take the biopsy? *Oral Surg.* 8:118, 1955.
- BRAUND, R. R. and H. E. MARTIN: Distant metastasis in cancer of the upper respiratory and alimentary tracts. *Surg. Gynec. Obstet.* 73:63, 1941.
- BROWN, J. B. and H. HAFFNER: Lesions of the tongue; collective review. *Surg. Gynec. Obstet.* 69:119, 1939.
- BROWN, J. B., M. P. FRIJER and P. KOLLIPOULOS: Cure of carcinoma of the mouth without major deformity and morbidity by use of radon, or resection, and neck dissection. *Surg. Clin. N. Amer.* 42:1605, 1962.
- BURBANK, P. M., M. B. DOCKERTY and K. D. DEVINE: A clinicopathologic study of 43 cases of glandular tumors of the tongue. *Surg. Gynec. Obstet.* 109:573, 1959.
- BURKE, E. and K. SAKO: Cancer cells in wound washings in head and neck surgery. *Cancer* 13:772, 1960.
- BUTLIN, H. T.: *Diseases of the tongue*, Lea Bros. & Co, Philadelphia (1885).
- CADE, S.: Treatment of cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 63:716, 1950.
- CAMPBELL, H.: Survival experience of patients from five countries with cancer of the tongue, around 1950-1954. *National Cancer Institute Monograph* 15:199, 1964.
- CARROLL, W. W.: Combined neck and jaw resection for intraoral carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.* 94:1, 1952.
- CASTIGLIANO, S. G. and C. J. ROMINGER: Distant metastasis from carcinoma of the oral cavity. *Amer. J. Roentgenol.* 71:997, 1954.
- CATLIN, D.: Radiation treatment of cancer of the mouth, pharynx, larynx and neck. *Amer. J. Roentgenol.* 85:448, 1961.

- CAWSON, R. A.: Primary fibrosarcoma of the tongue associated with syphilitic leukoplakia. *Brit. J. Surg.* 67:543, 1960.
- CHOMET, B., H. H. NIEBEL and J. VALAITIS: Early carcinoma of the mouth. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.* 15:628, 1962.
- COLEMAN, C. C. and J. E. HOOPES: The treatment of radionecrosis with persistent cancer of the head and neck. *Amer. J. Surg.* 106:716, 1963.
- CONLEY, J. J. and G. T. PACK: Surgical procedure for lessening the hazard of carotid bulb excision. *Surgery* 31:845, 1952.
- CONLEY, J. J.: Palliative surgery in the head and neck. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 71:585, 1962.
- CONLEY, J. J. and W. SEAMAN: Function in the crippled laryngopharynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 72:441, 1963.
- CONLEY, J. J., R. G. HICKS and J. E. JASAITIS: Hypotensive anesthesia in surgery of the head and neck. *Arch. Otolaryng.* 81:580, 1965.
- COOKE, R. A.: Verrucous carcinoma of the oral mucosa in Papua-New Guinea. *Cancer* 24:397, 1969.
- COPELAND, M. M.: An evaluation of neck dissection associated with other radical procedures for the treatment of cancer of the head and neck. *Ann. Surg.* 141:910, 1955.
- COUTARD, H.: The results and methods of treatment of cancer by radiation. *Ann. Surg.* 106:584, 1937.
- COVINGTON, E. E. and A. A. BULLS: Carcinoma of the tongue in identical twins. *Amer. J. Roentgenol.* 92:213, 1964.
- CRILE, G.: Excision of cancer of the head and neck. *J.A.M.A.* 67:1780, 1906.
- DALAND, E. M.: Radiation necrosis of the jaw. *Amer. J. Roentgenol.* 52:205, 1949.
- DALE VAN: *Nieuw handwoordenboek der Nederlandse taal*, 1970.
- DANGEL, M.: Ueber die Unterbindung der vena jugularis interna. *Beitr. Klin. Chir.* 46:495, 1905.
- DARGENT, M., M. MAYER et P. BERTOIN: Le cancer de la langue. In: *Dix-Septième Congrès de la Société Internationale de Chirurgie*, Mexico, 20-27 Octobre, 1957; Imprimerie Médicale et Scientifique, Brussels (1958).
- DARGENT, M.: Treatment of advanced tongue cancer by suprahyoid total glossectomy and excision of floor of the mouth. *Amer. J. Surg.* 102:793, 1961.
- DECKERS, C.: Le cancer de la langue. *J. Belg. Radiol.* 44:33, 1961.
- DENOIX, P.: Malignant tumours of the buccal cavity (including the lip), the pharynx and the larynx. Clinical stage classification and presentation of results. *UICC Union Internationale Contre le Cancer 1963-1967*.
- DES PREZ, J. D., C. L. KIEHN, J. W. BENSON and H. DAMM: Combination of surgery and chemotherapy in the treatment of oral cancer. *Amer. J. Surg.* 108:583, 1964.
- DIBBELL, D. G., G. F. GOWEN and D. P. SHEDD: Observation on postoperative carotid hemorrhage. *Amer. J. Surg.* 109:765, 1965.
- DONALDSON, R. C., M. SKELLY and F. X. PALETTA: Total glossectomy for cancer. *Amer. J. Surg.* 116:585, 1968.
- DONLAN, C. P.: Irradiation in cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 60:511, 1948.
- DORRANCE, G. M. and J. K. MC SHANE: Cancer of the tongue and floor of the mouth. *Ann. Surg.* 88:1007, 1928.
- DU VAL, M. K. and M. J. HEALY: The natural history and effects of treatment of cancer of the tongue. *Cancer* 9:842, 1956.
- EDGERTON, M. T.: Replacement of lining to oral cavity following surgery. *Cancer* 4:110, 1951.
- EKER, R.: Gradering av spinocellulære tungekarsinomer (grading of carcinoma of the tongue). *Nord. Med.* 34:1258, 1947.

- ELKINS, H. B.: Carcinoma of the tongue; a study of the cases treated at the University Hospital, Iowa City, Iowa, between the years 1930 and 1944. *Amer. J. Roentgenol.* 68:81, 1952.
- ELWOOD, P. C., R. G. PITMAN, A. JACOBS and C. C. ENTWISTLE: Epidemiology of the Paterson-Kelly syndrome. *Lancet* 2:716, 1964.
- ERICH, J. B. and L. V. KRAGH: Results of treatment of squamous cell carcinoma of the anterior part of the tongue. *Amer. J. Surg.* 98:677, 1959.
- ESPINER, H. J., K. D. J. VOWLES and R. M. WALKER: Cancer chemotherapy by intra-arterial infusion. *Lancet* 1:177, 1962.
- EVANS, M. G.: Bilateral jugular ligation following bilateral suppurative mastoiditis. *Ann. Rhinol. Laryng.* 60:615, 1942.
- EVERSON, T. C. and W. C. COLE: Spontaneous regression of cancer, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London (1966).
- EWING, M. R. and H. E. MARTIN: Disability following radical neck dissection. *Cancer* 5:873, 1952.
- FARAGO, C.: Review of 110 cases of cancer of oral cavity in Papua and New Guinea. *Brit. Med. J.* 1:1264, 1963.
- FEIND, C. R. and R. M. COLE: Cancer of the floor of the mouth and its lymphatic spread. *Amer. J. Surg.* 116:482, 1968.
- FLAMANT, R., M. HAYEM, P. LAZAR and P. DENOIX: Cancer of the tongue. *Cancer* 17:377, 1964.
- FLETCHER, G. H. and R. H. JESSE: The contribution of supervoltage roentgenotherapy to the integration of radiation and surgery in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 15:566, 1962.
- FONTS, E. A., R. H. GREENLAW, B. F. RUSH and S. ROVIN: Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 23:152, 1969.
- FRAZELL, E. L., C. C. HARROLD and L. RASMUSSEN: Bilateral chylothorax; an unusual complication of radical neck dissection with recovery. *Ann. Surg.* 134:135, 1951.
- FRAZELL, E. L. and O. S. MOORE: Bilateral radical neck dissection performed in stages. *Amer. J. Surg.* 102:809, 1961.
- FRAZELL, E. L. and J. C. LUCAS: Cancer of the tongue: report of the management of 1554 patients. *Cancer* 15:1085, 1962.
- FRIEDEL, H. L. and L. M. ROSENTHAL: The etiologic role of chewing tobacco in cancer of the mouth. *J. Amer. Med. Ass.* 116:2130, 1941.
- FRIEDMAN, M. and J. F. DALY: Combined irradiation and chemotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Amer. J. Roentgenol.* 90:246, 1963.
- FRIEDMAN, M., F. N. DE NARVAES and J. F. DALY: Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck with combined methotrexate and irradiation. *Cancer* 26:711, 1970.
- GARLAND, L. H. and M. SISSON: Results of irradiation in cancer of lip, tongue and ear. *Calif. Med.* 73:312, 1950.
- GASKINS, J. A., G. ERTUGRUL and B. F. RUSH: Tolerance to stainless steel prostheses in patients after postradiation hemimandibulectomy. *Amer. J. Surg.* 117:375, 1969.
- GIBBEL, M. I., J. H. CROSS and I. M. ARIEL: Cancer of the tongue; a review of 330 cases. *Cancer* 2:411, 1949.
- GIUS, J. A. and D. H. GRIER: Venous adaptation following bilateral radical neck dissection with excision of the jugular veins. *Surgery* 29:305, 1950.
- GOETHALS, P. L., E. G. HARRISON and K. D. DEVINE: Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity. *Amer. J. Surg.* 106:845, 1963.
- GOLOMB, F. M. and J. C. WRIGHT: Simultaneous surgical and perfusion therapy for operable cancers of the head and neck area. *Amer. J. Surg.* 106:786, 1963.
- GOUDSMIT, R.: Het syndroom van Plummer-Vinson (Paterson-Kelly). *Ned. T. Geneesk.* 109:943, 1965.

- GOWEN, G. F. and G. DE SUTO-NAGY: The incidence and sites of distant metastases in head and neck carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.* 113:603, 1963.
- GOWEN, G. F. and D. P. SHEDD: Staged reconstruction after en bloc resection for tumours of the tongue, floor of the mouth, and gum. *Amer. J. Surg.* 114: 467, 1967.
- GREER, D. B., R. R. SMITH and C. T. KLOPP: A surgical method of treatment of carcinoma of the floor of the mouth. *Surgery* 34:279, 1953.
- GRIFFITHS, C. O.: Radical neck dissection; effects of regional lymphadenectomy on immunity to simulated new growths in man. *Amer. J. Surg.* 116:559, 1968.
- GRUART, F. J., J. YOEL and A. M. WAGNER: Value of perlingual lymphography in cancer of the head and neck. *Amer. J. Surg.* 114:520, 1967.
- HAENSZEL, W.: Survival experience of cancer patients in six countries. *ACTA UICC* 19:1425, 1963.
- HAMILTON, J. E., W. M. HALL and P. J. HARBRECHT: Carcinoma of the tongue, its behavior and management. *Surgery* 48: 385, 1960.
- HARNETT, W. L.: Discussion on the treatment of cancer of the tongue. *Proc. Roy. Soc. Med.* 40:417, 1947.
- HARRIS, A. H. and R. R. SMITH: Operative wound seeding with tumor cells. *Ann. Surg.* 151:350, 1960.
- HARROLD, C. C.: Surgical treatment of cancer of the base of the tongue. *Amer. J. Surg.* 114:493, 1967.
- HARROLD, C. C.: Cancer of the tongue; some comments on surgical treatment. Symposium on cancer of the head and neck, J. C. Gaisford 2:185, 1969.
- HELSPER, J. T. and H. W. FISTER: Use of skin grafts in the mouth in the management of oral cancer. *Amer. J. Surg.* 114:596, 1967.
- HENSCHKE, U. K., E. L. FRAZELL, B. S. HILARIS, J. J. NICKSON, H. R. TOLLEFSEN, and E. W. STRONG: Local recurrences after radical neck dissection with and without preoperative X-ray therapy. *Radiology* 82:331, 1964.
- HOAGLUND, F. T. and R. B. DUTHIE: Surgical reconstruction for shoulder pain after radical neck dissection. *Amer. J. Surg.* 112:522, 1966.
- HOED-SIJTSEMA, S. DEN: Enkele klinische aspecten van stralingsgevoeligheid. *Jaarboek kankeronderzoek en kankerbestrijding* 16:61, 1966.
- HOFFMEISTER, F. S., W. B. MACOMBER and M. K. H. WANG: Cancer of the oral cavity, larynx and pharynx: radiation or surgery? *Amer. J. Surg.* 116:615, 1968.
- HOOPES, J. E. and M. T. EDGERTON: Immediate forehead flap repair in resection for oropharyngeal cancer. *Amer. J. Surg.* 112: 527, 1966.
- HOOPES, J. E.: The TNM clinical staging system for cancer. Symposium on cancer of the head and neck, J. C. Gaisford 2: 177, 1969.
- HOOPES, J. E., F. G. WOLFORT and G. W. WILKINS: Five-year results from treatment of cancer of the tongue. *Plast. Reconstr. Surg.* 43:277, 1969.
- HORNYKIEWITSCH, T.: Hinweise zur Telekobaltbehandlung und 3 jährige Ergebnisse bei malignen Larynx-, Zungen- und Tonsillengeschwülsten. *Strahlentherapie* 115:233, 1961.
- HORREE, W. A.: Over de behandeling van het tongcarcinoom. *Jaarboek kankeronderzoek en kankerbestrijding* 14:51, 1964.
- HUTTER, R. V. P. and F. P. GEROLD: Cytodiagnosis of clinically inapparent oral cancer in patients considered to be high risks. *Amer. J. Surg.* 112:541, 1966.
- INGRAM, R. C., S. KRANTZ, J. MENDELOFF and H. LESLIE: Exfoliative cytology and the early diagnosis of oral cancer. *Cancer* 16:160, 1963.
- INVERNIZZI, M.: Possibilita prognostiche sui dati di valutazione istopatologica del carcinoma spinocellulare della lingua. *Arch. Ital. Otol. Rinol. Laring.* 71:703, 1960.
- JACOBSSON, F.: Carcinoma of the tongue: a clinical study of 277 cases treated at Radiumhemmet, 1931-1942. *Acta radiol. Suppl.* LXVIII, 1948.

- JESSE, R. H. and W. S. MAC COMB: Squamous carcinoma of the tongue. *Amer. J. Surg.* 103:352, 1962.
- JESSE, R. H. and G. H. FLETCHER: Metastases in cervical lymph nodes from oropharyngeal carcinoma. *Amer. J. Roentgenol.* 90:990, 1963.
- JESSE, R. H., H. T. BARKLEY, R. D. LINDBERG and G. H. FLETCHER: Cancer of the oral cavity: is elective neck dissection beneficial? *Amer. J. Surg.* 120: 505, 1970.
- JONGE, H. DE: Inleiding in de medische statistiek, 1963.
- JU, D. M. C.: A study of the behavior of cancer of the head and neck during its late and terminal phases. *Amer. J. Surg.* 108: 552, 1964.
- JURKIEWICZ, M. J.: Differential diagnosis of cancer of the tongue. Symposium on cancer of the head and neck, J. C. Gaisford 2:181, 1969.
- KAALEN, J. G. A. H.: Cit. door J. M. VAETH and M. L. MEURK.
- KAPLAN, B. J.: The clinical tongue. *Lancet* 1:1094, 1961.
- KHANOLKAR, V. R.: Oral cancer in India. *Acta Un. Int. Cancer* 15:67, 1959.
- KIEHN, C. L., J. P. DES PREZ and J. W. BENSON: Chemotherapy for tumors of the head and neck. *Plast. Reconstr. Surg.* 30:577, 1962.
- KINSEY, D. L. and A. G. JAMES: The value of prophylactic neck dissection for cancer of the tongue. *Surgery* 51:155, 1962.
- KOCHER, T.: Über Radicalheilung des Krebses. *Deutsch. Ztschr. Chir.* 12:134, 1880.
- KOLSON, H.: The importance of the follow-up visit in the treatment of head and neck cancer. *The laryngoscope* 77:16, 1967.
- KREMEN, A. J.: Cancer of the tongue: a surgical technique for a primary en bloc resection of tongue, floor of mouth and cervical lymphatics. *Surgery* 30:227, 1951.
- KREMEN, A. J.: Results of surgical treatment of cancer of the tongue. *Surgery* 39: 49, 1956.
- LARSON, D. L., S. R. LEWIS, A. S. RAPPERPORT, C. R. COERS and T. G. BLOCKER: Lymphatics of the mouth and neck. *Amer. J. Surg.* 110:625, 1965.
- LASH, H. and J. B. ERICH: Epithelioma of the tongue. *Amer. J. Surg.* 102:42, 1961.
- LAWRENCE, K. B., J. E. MURRAY and P. FRIEDMAN: Influence of cervical lymph node metastasis on therapy and prognosis of lingual cancer. *Amer. J. Surg.* 108:461, 1964.
- LEENEN, H. J. J.: Systeem-denken in de gezondheidszorg; Inaugurale rede. Samsom Uitgeverij N.V., Alphen aan de Rijn, 1971.
- LEHR, H. B.: Carcinoma of the oral cavity. Current perspectives in cancer therapy, Edited by W. S. Blakemore and I. S. Ravdin, 1966.
- LEONARD, J. R., W. B. LITTON, H. B. LATOURETTE and B. F. MC GABE: Combined radiation and surgical therapy: tongue, tonsil and floor of mouth. *Ann. Otol. Rhinol. Laryng.* 77:514, 1968.
- LEONE, L. A., M. M. ALBALA and V. B. REGE: Treatment of carcinoma of the head and neck with intravenous methotrexate. *Cancer* 21:828, 1968.
- LYALL, D. and C. F. SCHETLIN: Cancer of the tongue. *Ann. Surg.* 135:489, 1952.
- MAC COMB, W. S.: Reporting end-results. *Amer. J. Surg.* 114:486, 1967.
- MAC COMB, W. S.: Mortality from radical neck dissection. *Amer. J. Surg.* 115: 352, 1968.
- MACDONALD, E. J.: Criteria for reporting end-results. *Amer. J. Roentgenol.* 60: 832, 1948.
- MAC DOUGALL, J. A.: Management of surgical mandibular defects. *Amer. J. Surg.* 110:562, 1965.
- MARCHETTA, F. C., K. SAKO and J. BADILLO: Periosteal lymphatics of the mandible and intraoral carcinoma. *Amer. J. Surg.* 108:505, 1964.
- MARCHETTA, F. C. and K. SAKO: Results of radical surgery for intraoral carcinoma related to tumor size. *Amer. J. Surg.* 112:554, 1966.

- MARCHETTA, F. C., K. SAKO and W. MAXWELL: Complications after radical head and neck surgery performed through previous irradiated tissues. *Amer. J. Surg.* 114:835, 1967.
- MARTIN, C.: Treatment of cervical lymph node metastases with irradiation alone. *Radiology* 55:62, 1950.
- MARTIN, C. and J. A. MARTIN: Carcinoma of posterior tongue treated with radiation. *Radiology* 66:835, 1956.
- MARTIN, H. E. and O. H. PFLUEGER: Cancer of the cheek (buccal mucosa); study of ninety-nine cases with results of treatment at the end of five years. *Arch. Surg.* 30:731, 1935.
- MARTIN, H. E. and M. E. HOWE: Glossitis rhombica mediana. *Ann. Surg.* 107:39, 1938.
- MARTIN, H. E.: The history of lingual cancer. *Amer. J. Surg.* 48:793, 1940.
- MARTIN, H. E. and C. E. KOOP: The precancerous mouth lesions of avitaminosis B. *Amer. J. Surg.* 17:195, 1942.
- MARTIN, H. E. and H. MASON MORFIT: Cervical lymph node metastasis as the first symptom of cancer. *Surg. Gynec. Obstet.* 78:133, 1944.
- MARTIN, H. E.: The case for prophylactic neck dissection. *Cancer* 4:92, 1951.
- MARTIN, H. E., B. DEL VALLE, H. EHRLICH and W. G. CAHAN: Neck dissection. *Cancer* 4:441, 1951.
- MARTIN, H. E., H. R. TOLLEFSEN and F. P. GEROLD: Median labiomandibular glosotomy (Trotter's median translingual pharyngotomy). *Amer. J. Surg.* 102:753, 1961.
- MASON MORFIT, H.: Simultaneous bilateral radical neck dissection. *Surgery* 31:216, 1952.
- MASON MORFIT, H.: End results in the combined (commando) operation for mouth cancer. *Surg. Gynec. Obstet.* 108:129, 1959.
- MC GAVRAN, M. H., J. H. OGURA and W. E. POWERS: Small dose preoperative radiation therapy. *Radiology* 83:509, 1964.
- MC GREGOR, I. A.: The temporal flap in intraoral cancer; its use in repairing the post-excisional defect. *Brit. J. Plast. Surg.* 16:318, 1963.
- MEHTA, F. S., J. J. PINDBORG, P. C. GUPTA and D. K. DAFTARY: Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50915 villagers in India. *Cancer* 24:832, 1969.
- MEINSMA, L.: Vijfjaars-overlevingscijfers na kankerbehandeling (survival-rates after cancer-treatment in the Netherlands). H. J. Paris, Amsterdam, 1963.
- MEREDITH, W. J.: Radium dosage. E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1947.
- MILLARD, D. R., V. DEMBROW, E. SHOCKET, J. ZAVERTNIK and C. C. THOMAS: Immediate reconstruction of the resected mandibular arch. *Amer. J. Surg.* 114:605, 1967.
- MILLION, R. R., G. H. FLETCHER and R. H. JESSE: Evaluation of elective irradiation of the neck for squamous cell carcinoma of the nasopharynx, tonsillar fossa, and base of tongue. *Radiology* 80:973, 1963.
- MLADICK, R. A., J. R. ROYER, F. L. THORNE, K. L. PICKREEL and N. G. GEORGIADIS: Immediate reconstruction of the pharynx after combined therapy for advanced tonsillar carcinoma. *Amer. J. Surg.* 116:591, 1968.
- MODLIN, J.: Neck dissection in cancer of the lower lip. *Surgery* 28:404, 1950.
- MONACO, A. P., M. BUCKLEY and J. W. RAKER: Carcinoma of the oral cavity: Carcinoma of the anterior two thirds of the tongue; results of surgical treatment. *New Engl. J. Med.* 266:575, 1962.
- MONTANA, G. S., S. HELLMAN, C. F. VON ESSEN and M. M. KLIGERMAN: Carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Cancer* 23:1284, 1969.
- MOORE, C.: Smoking and mouth-throat cancer. *Amer. J. Surg.* 108:565, 1964.
- MOORE, C.: Multiple mouth-throat cancer. *Amer. J. Surg.* 110:534, 1965.

- MOORE, O. S. and R. SMITH: A case of one stage bilateral neck dissection with recovery. *Cancer* 4:1337, 1951.
- MOORE, O. S. and E. L. FRAZELL: Simultaneous bilateral neck dissection. *Amer. J. Surg.* 107:565, 1964.
- MOORE, O. S. and A. N. PAPAIOANNOU: Use of muscleflaps for reconstruction after head and neck surgery for cancer. *Amer. J. Surg.* 110:514, 1965.
- MUSTARD, R. A. and I. B. ROSEN: Cervical lymph node involvement in oral cancer. *Amer. J. Roentgenol.* 90:978, 1963.
- NAHUM, A. M. and D. B. ROCHLIN: Regional arterial chemotherapy of cancer of the head and neck. *Surg. Gynec. Obstet.* 115:478, 1962.
- NG, E., F. W. CHAMBERS, H. S. OGDEN, G. C. LOGGS and J. T. CRANE: Osteomyelitis of the mandible following irradiation. *Radiology* 72:68, 1959.
- NICHOLS, R. T.: Bilateral radical neck dissection. *Amer. J. Surg.* 117:377, 1969.
- OLDHOFF, J.: The „commando-operation“. *Arch. Chir. Neerl.* 18:63, 1966.
- PATERSON, R.: The treatment of malignant disease by radium and X-rays. Baltimore: Williams and Wilkins, 1951.
- PATERSON, R. and H. M. PARKER: Dosage system for interstitial radium therapy. *Brit. J. Radiol.* 11:252, 1938.
- PATERSON, R., M. TOD and M. RUSSELL: The results of radium and X-ray therapy in malignant disease. E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1950.
- PAYMASTER, J. C.: Cancer of the buccal mucosa. *Cancer* 9:431, 1956.
- PELTIER, L. F., L. B. THOMAS, T. H. CRAWFORD BARCLAY and A. J. KREMEN: The incidence of distant metastasis among patients dying with head and neck cancers. *Surgery* 30:827, 1951.
- PERZIK, S. L.: Simultaneous bilateral radical neck dissection with recovery. *Surgery* 31:297, 1952.
- PERZIK, S. L., E. J. JOERGENSEN, R. P. CARTER and P. H. DEEB: End-results in carcinoma of the oral cavity. *Arch. Surg.* 76:677, 1958.
- PHILIPS, C. M.: Primary and secondary reconstruction of the mandible after ablative surgery. *Amer. J. Surg.* 114:601, 1967.
- PINDBORG, J. J., F. S. MEHTA, P. C. GUPTA and D. K. DAFTARY: Prevalence of oral submucous fibrosis among 50915 Indian villagers. *Brit. J. Cancer* 22:646, 1968.
- POPPE, E.: Malignant tumors of the tongue treated at the Norwegian Radium Hospital, 1932-1938. National Cancer Institute Monograph, 15:217, 1964.
- PROOSDIJ, C. VAN: Snuiftek, „het voetsel der neuzen“. *Ned. T. Geneesk.* 109:38, 1965.
- RAKOV, A. I.: Anatomical and clinical evaluation of Crile's operation in treatment of metastatic cancer of the neck. *Proc. Roy. Soc. Med.* 57:1081, 1964.
- RAMSDEN, C. H. and J. K. DUFF: Continuous arterial infusion of head and neck tumours. *Cancer* 11:133, 1963.
- RAPPAPORT, I., J. SHRAMEK and S. BRUMMETT: Functional aspects of cancer of the base of the tongue. *Amer. J. Surg.* 114:489, 1967.
- RICHARDS, G. E.: The treatment of cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 47:191, 1942.
- RIETBERG, M.: The use of oral methotrexate (MTX) in the treatment of tumours in the head and neck region. *Arch. Chir. Neerl.* 22:107, 1970.
- ROYSTER, H. P.: Surgical diagnosis in cancer of the head and neck. *Surg. Clin. N. Amer.* 32:1599, 1952.
- ROYSTER, H. P., H. B. LEHR, A. RAVENTOS and W. E. DEMUTH: Managements of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Ann. Surg.* 154:563, 1961.
- RUBENFELD, S., G. KAPLAN and A. A. HOLDER: Distant metastasis from head and neck cancer. *Amer. J. Roentgenol.* 87:441, 1962.
- RUFINO, C. D. and W. S. MACCOMB: Bilateral neck dissection. *Cancer* 19:1503, 1966.

- RUSSELL, M. H.: Diverging sex-morbidity trends in cancer of the mouth. *Brit. Med. J.* 2:823, 1955.
- SANDBERG, I. R.: Dissection of the cervical lymph node regions for metastasis from malignant tumors of the lip, oral cavity and pharynx. *Act. Chir. Scand.* 42:99, 1945.
- SAXENA, V. S.: Cancer of the tongue; local control of the primary. *Cancer* 26:788, 1970.
- SAXENA, V. S.: Cancer of the tongue; a study of the regional lymph node spread, *Cancer* 27:38, 1971.
- SCHAFER, W. G. and C. A. WALDROM: A clinical and histopathologic study of oral leukoplakia. *Surg. Gynec. Obstet.* 112:411, 1961.
- SCHAPIRA, H. E. and G. D. OPPENHEIMER: Multiple primary malignant neoplasms. *J. Mt. Sinai Hosp.* 30:228, 1963.
- SCHIPPER, J. F. A.: Het plaveiselepitheelcarcinoom van de mondholte. Proefschrift R.U. Utrecht, Schotanus & Jens Utrecht N.V., Utrecht, 1965.
- SCHOBINGER, R.: The use of a long anterior skin flap in radical neck resections. *Ann. Surg.* 146:221, 1957.
- SCHUCHARDT, K., F. SCHRÖDER, H. RITZE und H. MÜLLER: Zur chirurgischen Behandlung des Zungenkarzinoms und prothetischen Wiederherstellung der Sprechfunktion. *Fortschr. Kiefer und Gesichts Chir.* 10:89, 1965.
- SCHWEITZER, R. J.: Surgical approach to intraoral neoplasms without division of lip. *Amer. J. Surg.* 110:656, 1965.
- SHANTA, V. and S. KRISHNAMURTHI: A study of aetiological factors in oral squamous cell carcinoma. *Brit. J. Cancer* 13:381, 1959.
- SHARP, G. S. and H. D. SPICKERMAN: Cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 57:181, 1947.
- SHARP, G. S.: The treatment of precancerous oral mucous membranes. *Oral Surg.* 13:1065, 1960.
- SHARP, G. S., J. T. HELSPER and J. W. HAZLET: A simple effective tongue-releasing procedure for the „post commando” patient. *Surgery* 48:1085, 1960.
- SHARP, G. S. and J. T. HELSPER: Carcinoma of the tongue. *Amer. J. Surg.* 108:456, 1964.
- SHEDD, D. P., N. L. SCHMIDT and C. H. CHANG: A survey of tongue cancer over a fifteen year period in a general hospital. *Surg. Gynec. Obstet.* 106:15, 1958.
- SHEDD, D. P., C. F. VON ESSEN, A. G. BEVIN and R. A. GREENBERG: Ten year survey of oral cancer in a general hospital. *Amer. J. Surg.* 114:844, 1967.
- SHEDD, D. P., C. F. VON ESSEN, R. H. FERRARO, R. R. CONNELLY and H. EISENBERG: Cancer of tongue in Connecticut, 1935-1959. *Cancer* 21:89, 1968.
- SHEDD, D. P., C. F. VON ESSEN, R. R. CONNELLY and H. EISENBERG: Cancer of the floor of the mouth in Connecticut, 1935-1959. *Cancer* 21:97, 1968.
- SILVIUS, R. S., L. E. POTTER, D. W. ROBINSON and W. F. HUGHES: The use of continuous suction negative pressure instead of pressure dressing. *Ann. Surg.* 142:252, 1955.
- SIMONS, J. N., J. K. MASSON and O. H. BEAHR: Results of radical treatment for intraoral cancer. *Amer. J. Surg.* 106:819, 1963.
- SLAUGHTER, D. P.: The multiplicity of origin of malignant tumors. *Surg. Gynec. Obstet.* 79:89, 1944.
- SLAUGHTER, D. P.: Multicentric origin of intra-oral carcinoma. *Surgery* 20:133, 1946.
- SLAUGHTER, D. P., E. H. ROESER and W. F. SMEYKAL: Excision of the mandible for neoplastic disease. *Surgery* 28:507, 1949.
- SLAUGHTER, D. P. and H. W. SOUTHWICK: En bloc resection of cancer of the mouth and cervical lymphatics with preservation of the mandible. *Ann. Surg.* 136:957, 1952.
- SLOOTEN, E. A. VAN en G. BUWALDA: Indicatiestelling voor halsklierextirpatie bij tongcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 107:1625, 1963.

- SMITH, R. R., L. B. THOMAS and A. W. HILBERG: Cancer cell contamination of operative wounds. *Cancer* 11:53, 1958.
- SNOW, G. B.: Intra-arteriële infusie met cytostatica bij maligne tumoren, speciaal in het stroomgebied van de arteria carotis externa. Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam, Scheltema en Holkema N.V. Amsterdam, 1966.
- SOM, M. L.: Carcinoma of the mobile portion of the tongue. *Arch. Otolaryng.* 87: 511, 1968.
- SOUTHWICK, H. W., J. W. OTTEN and D. P. SLAUGHTER: Treatment of squamous cell carcinoma of the tongue. *Surgery* 43:313, 1958.
- SOUTHWICK, H. W., D. P. SLAUGHTER and E. T. TREVINO: Elective neck dissection for intraoral cancer. *Arch. Surg.* 80:45/905, 1960.
- SPIRO, R. H. and E. L. FRAZELL: Evaluation of radical surgical treatment of advanced cancer of the mouth. *Amer. J. Surg.* 116: 571, 1968.
- SPITALIER, J. M. et J. COLONNA D'ISTRIA: La chirurgie des métastases ganglionnaires cervicales. Masson et Cie, Paris, 1961.
- SPITALIER, J. M., J. COLONNA D'ISTRIA et P. P. COLONNA D'ISTRIA: A propos des carcinomes épidermoïdes de la langue mobile chez la femme. *Bull. du Cancer* 51:225, 1964.
- SRIVASTAVA, S. P.: Treatment of carcinoma of the tongue. *J. Int. Coll. Surg.* 34: 510, 1960.
- STELL, P. M.: Transverse incisions for radical neck dissection. *Brit. J. Surg.* 56: 286, 1969.
- STRONG, E. W., U. K. HENSCHKE, J. J. NICKSON, E. L. FRAZELL, H. R. TOLLEFSEN and B. S. HILARIS: Preoperative X-ray therapy as an adjunct to radical neck dissection. *Cancer* 19:1509, 1966.
- STRUBEN, W. H.: Struma lingualis. *Ned. T. Geneesk.* 110:913, 1966.
- SUGARBAKER, E. D. and H. M. WILEY: Intracranial-pressure studies incident to resection of the internal jugular veins. *Cancer* 4:242, 1951.
- SULLIVAN, R. D., E. MILLER and M. P. SIKES: Antibolite-metabolite combination cancer chemotherapy. *Cancer* 12:1248, 1959.
- SULLIVAN, R. D. and C. J. MC PEAK: A favorable response in tongue cancer to arterial infusion therapy. *J.A.M.A.* 179:293, 1962.
- SULLIVAN, R. D. and E. WATKINS: Arterial infusion cancer chemotherapy. *Progress in clinical cancer*, Vol. I, I. M. Ariel (ed.), New York, 1965.
- SWIFT, T. R.: Involvement of peripheral nerves in radical neck dissections. *Amer. J. Surg.* 119:694, 1970.
- THOMA, K. H.: Oral pathology. St. Louis, The C.V. Mosby Company, 1950.
- TOKER, C.: Some observations on the distribution of metastatic squamous carcinoma within cervical lymph nodes. *Ann. Surg.* 157:419, 1963.
- TULENKO, J., R. L. PRIORE, F. S. HOFFMEISTER: Cancer of the tongue; comments on surgical treatment. *Amer. J. Surg.* 112:562, 1966.
- UHLMANN, E. M. and M. E. WEINER: Radiation therapy of carcinoma of the tongue. *Surg. Gynec. Obstet.* 111:363, 1960.
- VAETH, J. M. and M. L. MEURK: „Use of the Rotterdam radium reconstruction device". *Amer. J. Roentgenol. Radiumther. Nucl. Med.* 89:87, 1963.
- VENABLES, C. W. and I. L. CRAFT: Carcinoma of the tongue in early adult life. *Brit. J. Cancer* 21:645, 1967.
- WARD, G. E. and J. O. ROBBEN: A composite operation for radical neck dissection and removal of cancer of the mouth. *Cancer* 4:98, 1951.
- WARE, R. G.: Treatment of carcinoma of the tongue. *J.A.M.A.* 194:288, 1965.
- WARREN, S. and O. GATES: Multiple primary malignant tumors; a survey of the literature and a statistical study. *Amer. J. Cancer* 16:1358, 1932.
- WARREN, S., P. M. LE COMPTE and M. A. LEGG: The pathology of diabetes mellitus, 1966.

- WAWRO, N. W., A. BABCOCK and L. ELLISON: Cancer of the tongue; experience at the Hartford Hospital from 1931 to 1963. *Amer. J. Surg.* 119:455, 1970.
- WESTBURY, G., J. G. HUMBLE, D.E.PEGG, K. A. NEWTON, H. T. FORD and W. F. WHITE: Recurrent cancer of head and neck; treatment with continuous intra-arterial methotrexate and intermittent intramuscular citrovorum factor. *Brit. Med. J.* 1:1238, 1962.
- WILSON, J. L. and L. G. BRIZZOLARA: Carcinoma of the tongue. *Ann. Surg.* 136: 964, 1952.
- WINDEYER, B. W.: End-results and treatment of cancer of the tongue. *Amer. J. Roentgenol.* 63:719, 1950.
- WOOD, C. A. P.: The technic and results of treatment of cancer of the tongue with a 10 gram radium beam unit. *Amer. J. Roentgenol.* 63:727, 1950.
- WYNDER, E. L., H. DODO, D. A. BLOCH, R. C. GANTT and O. S. MOORE: Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. *Cancer* 24:730, 1969.
- YASHAR, J. J., E. GURALNICK and R. L. MC AULEY: Multiple malignant tumors of the oral cavity, respiratory system, and upper digestive system. *Amer. J. Surg.* 112:70, 1966.
- YOEL, J. and C. A. LINARES: The Schobinger incision; its advantages in radical neck dissections. *Amer. J. Surg.* 108:526, 1964.

